

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Marilusa Cunha da Silveira

O uso *Off Label de* Medicamentos no Brasil

Brasília

2019

Marilusa Cunha da Silveira

O uso *Off Label de* Medicamentos no Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Políticas Públicas, Gestão e Cuidado em Saúde.

Orientadora: Dra. Gabriela Costa Chaves

Co-orientador: Dr. Jorge Carlos Santos da Costa

Brasília

2019

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

S587u Silveira, Marilusa Cunha da.
O uso *off label* de medicamentos no Brasil / Marilusa Cunha da
Silveira. -- 2019.
196 f. : il. color.

Orientadora: Gabriela Costa Chaves.
Coorientador: Jorge Carlos Santos da Costa.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola
Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2019.

1. Direito à Saúde. 2. Uso Off-Label. 3. Registro de Produtos.
4. Sistema Único de Saúde. 5. Uso de Medicamentos. 6. Saúde
Suplementar. 7. Legislação. 8. Brasil. I. Título.

CDD – 23.ed. – 615.10981

Marilusa Cunha da Silveira

O uso *Off Label* de Medicamentos no Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Políticas Públicas, Gestão e Cuidado em Saúde.

Orientadora: Dra. Gabriela Costa Chaves

Co-orientador: Dr. Jorge Carlos Santos da Costa

Aprovada em: 17/06/2019

Banca Examinadora

Dra. Gabriela Costa Chaves

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública

Dr. Jorge Carlos Santos da Costa

Fundação Oswaldo Cruz

Dr. José Mendes Ribeiro

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública

Dra. Ângela Fernandes Esher Moritz

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública

Brasília

2019

AGRADECIMENTOS

Nesta nova e importante etapa da minha vida não podia deixar de agradecer a todos de meu departamento (PRODISA), que de uma forma ou de outra, contribuíram para que os meus objetivos fossem atingidos.

Quero começar por agradecer aos meus orientadores, Professores Doutores Gabriela Costa Chaves e Jorge Carlos Santos da Costa, por toda a disponibilidade, compreensão e por ter sido sempre um exemplo de rigor e empenho.

Um agradecimento especial aos Professores Doutores Mendes e Marcelo Rasga, pela força e confiança que me deram para o estudo e perseverança acadêmica.

Por último, mas não menos importante, gostaria também de agradecer ao meu companheiro de vida, Antônio Mallet, por todo o apoio incondicional prestado ao longo da minha vida acadêmica, assim como pela grande ajuda que sempre me deu para que concluísse os meus objetivos.

RESUMO

O uso de medicamentos perpassa um processo de registro que requer a demonstração, juntos aos órgãos reguladores, de documentação comprobatória de segurança e eficácia, de modo a permitir a delimitação do uso, que se costuma dizer como uso segundo o constante em bula – *label*. Quando o profissional médico decide por uso fora das prescrições constantes da bula do medicamento há o advento da situação do uso *off label*, representado, portanto, por um ato médico. Situações limites podem justificar a alternativa *off label* como aquela que visa a preservar o bem maior de toda ordem jurídica: a vida. O presente trabalho pretende aprofundar o uso *off label* no sistema de saúde brasileiro, tanto público (Sistema Único de Saúde – SUS) quanto privado (saúde suplementar), avaliando sua contextualização a partir da saúde como direito social, bem como dos impactos sanitários e financeiros para a utilização de medicamentos fora das especificações de bula. A referência do *off label* na experiência de outros países, com autoridades sanitárias fortes, tem a intenção de demonstrar a linearidade do tratamento nos diferentes países e a unicidade da classificação como ato médico essencialmente. Em todo o mundo inexistente regulação sanitária do uso *off label*, sendo encontrado, no máximo, dispositivos que definem condições de financiamento. Dessa forma, considerando como realidade médica o uso *off label* e a inexistência de regulamentação no Brasil, inclusive para fins exclusivos de financiamento, propõe a via legislativa como a adequada para dar suporte legal ao uso *off label* no SUS e na Saúde Suplementar, na intenção de superar as fragilidades normativas para as situações nas quais as alternativas terapêuticas registradas se mostram insuficientes e sem efetividade para a garantia da vida.

Palavras-Chave: Direito à Saúde; Uso *off-label*; Registro de Produtos.

ABSTRACT

The use of medicines involves a market authorization process (registration) that requires the evidence, together with the regulatory agencies, of documentation of safety and efficacy, in order to allow the limitation of the use, which is said to be the use according to the leaflet (on label). Thus, when medical professionals decide for its use outside of the prescriptions contained in the package leaflet, there is, therefore, a situation that requires the use of off-label. Specific situations can justify the alternative use of the off label as the one that aims to preserve the greatest good of all legal order: life. This study aims to analyze the use of off label in the Brazilian health system, both public (Unified Health System - SUS) and private (supplemental health), evaluating its contextualization of health as a social right, as well as health and the financial impacts for the use of medicinal products outside the package leaflet (label). The use of off-label in other countries, with keen health authorities, is intended to demonstrate the linearity of treatment in different countries and the uniqueness of classification as an essence of the medical act. No sanitary regulation of off-label is found around the world at most there are established conditions for financing it. Considering the lack of use of off-label as well as regulations in Brazil, including financing methods, this thesis proposes the legislative route as the appropriate legal support for off label use in SUS and Supplementary Health. Hence, overcoming the normative fragilities for the situations in which the therapeutic alternatives registered are insufficient and without effect for the guarantee of life.

Keywords: Right to Health; Off-label use; Products Registration.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Linha do tempo do marco regulatório relacionado ao uso *off label* de medicamentos no contexto do Sistema Único de Saúde. 66
- Figura 2.** Linha do tempo do marco regulatório relacionado ao uso off label de medicamentos no contexto da Saúde Suplementar..... 67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Solicitação de incorporação de indicação off label no Sistema Único de Saúde... 53

Quadro 2. Regulação sobre o uso off label de medicamentos nos Estados Unidos, França, Itália e Brasil..... 74

ABREVIATURAS

AF	Assistência Farmacêutica
AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANSM	National Security Agency for Medicine and Health Products
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CDC	Código de Defesa do Consumidor
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CEMEPAR	Centro de Medicamentos do Paraná
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CF	Constituição da República Federativa do Brasil
CFM	Conselho Federal de Medicina
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS
CRFB	Constituição da República Federativa do Brasil
DDCM	Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento
DVFAC	Divisão de Assistência Farmacêutica na Alta Complexidade
EFPIA	Federação Europeia das Associações de Indústrias Farmacêuticas
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FD&C	<i>Federal Food, Drug and Cosmetic</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
NOB	Norma Operacional Básica
OL	<i>off-label</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PSF	Programa Saúde da Família

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RN	Resolução Normativa
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
STJ	Superior Tribunal de Justiça
SUS	Sistema Único de Saúde
TJ-PB	Tribunal de Justiça da Paraíba
UL	Uso não Licenciado
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1.		
1.	INTRODUÇÃO	14
2.	OBJETIVOS	21
	2.1 Objetivo Geral	21
	2.2 Objetivos Específicos	21
3.	JUSTIFICATIVA	21
4.	REFERENCIAL TEÓRICO	22
	4.1 Uso <i>Off label</i> – conceito e visão geral.....	22
	4.2 Revisão bibliográfica sobre o uso <i>off label</i> de medicamento no contexto do direito a saúde no Brasil	25
	4.3. Os conceitos de uso compassivo e acesso expandido	32
	4.4 Incorporação de medicamentos no SUS e na Assistência Suplementar e uso <i>Off Label</i>	33
	4.5 A hierarquia das normas no contexto do uso <i>off label</i> de medicamentos no Brasil.....	35
5.	MÉTODO.....	36
	5.1. Considerações sobre a Ética em Pesquisa	39
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
	6.1 O contexto do uso <i>off label</i> de medicamentos no Brasil.....	41
	6.1.1 Registro de Medicamento no Brasil.....	41
	6.1.2 Segurança e Eficácia do Medicamento e a Ética na Prescrição Médica	46
	6.1.3 A aplicação do Decreto nº 8.077, de 2013	52
	6.2 Trajetória do uso <i>off label</i> de medicamentos no Brasil	64
	6.3 O uso <i>off label</i> de medicamentos em outros países.....	68
	6.4 Proposta de Projeto de Lei e justificativas.....	77
	6.4.1 Justificativas para as medidas legais a serem propostas	77
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
8.	REFERÊNCIAS	83
	APÊNDICE A - ARTIGOS SELECIONADOS PARA REVISÃO DA LITERATURA NO PERÍODO DE 2007 A 2017.....	89
	APÊNDICE B – ARTIGO – A VISÃO JURIDICA DO USO DO MEDICAMENTO <i>OFF LABEL</i> NO AMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR (2018).....	145

APÊNDICE C – PROPOSTA DE PROJETO DE LEI.....	158
ANEXO A - RESOLUÇÃO CFM Nº 1.931, DE 17 DE SETEMBRO DE 2009	168
ANEXO B - PARECER CFM DE Nº 55, DE 2016.....	169
ANEXO C - PORTAL ANVISA – USO <i>OFF LABEL</i> DE MEDICAMENTOS.....	174
ANEXO D - PARECER Nº 808/2012-AGU/CONJUR-MS/PSFF - RESPONSABILIDADE DE PLANOS DE SAÚDE QUANTO AO FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS.	175
ANEXO E - NOTA nº 8/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU – Art.21 Dec. 8077/2013	194

1. INTRODUÇÃO

O uso *off label* de medicamento é definido como sendo o uso de fármacos para uma indicação, subgrupo populacional ou numa dosagem/via de administração, não aprovada pela entidade reguladora competente, baseando-se no conceito da liberdade de decisão pertencente aos médicos, no que consideram ser o mais benéfico para os seus pacientes (CARDOSO, 2014).

O entendimento para o uso *off label* descreve o uso para indicação terapêutica não descrita em bula em relação à dose, faixa etária, via de administração, contraindicação, e frequência de uso (PAULA et al., 2014). No seu aspecto prático, trata-se de um uso não avaliado formalmente, sem evidências científicas, pois, as evidências obtidas para determinada condição clínica podem não ser aplicadas à outra.

O uso/prescrição de medicamento *off label* é possibilitado via prática médica, pois os médicos têm liberdade de decisão em relação ao que acham melhor para os pacientes. Embora este tipo de uso possa ter, em princípio, suporte na evidência científica, permitindo uma constante inovação, ele levanta preocupações relativas aos riscos para os pacientes e aos custos inerentes para o sistema de saúde (CARDOSO, 2014).

No Brasil, o registro de medicamentos é ato privativo do órgão competente do Ministério da Saúde – a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Dentre as competências desse órgão, conforme se depreende da Lei nº 9.782/99, está a de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, entre os quais medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias (BRASIL, 1999). Cada medicamento registrado no Brasil recebe a aprovação da ANVISA para uma ou mais indicações, as quais precisam ser comprovadas por meio da apresentação de estudos clínicos robustos e confiáveis.

A partir de sua aprovação pelo órgão sanitário, a indicação do medicamento passa a constar em sua bula; sua utilização, para essa finalidade, é respaldada pela Agência e a que atende ao determinado no artigo 12, da Lei nº 6.360, de 1976. Segundo a Resolução RDC nº 47/09 (ANVISA, 2009), a bula é o documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas orientadoras sobre os medicamentos para o seu uso racional. Assim, todo uso de um medicamento em situações divergentes das que constam na bula correspondente ao registro junto à Anvisa é considerado *off label*, não sendo aprovado pelo órgão sanitário (RAMOS e FERREIRA, 2013, p. 101).

Assim, repontue-se, a regra sanitária geral é a de que todo medicamento registrado no país tem aprovação da Anvisa para uma ou mais indicações, segundo as comprovações clínicas e técnicas obtidas segundo o regramento e iter previstos nas regras sanitárias. A partir de sua aprovação pelo órgão sanitário, a indicação do medicamento passa a constar em sua bula, representando aquela respaldada para uso e, por conseguinte, a que atende ao determinado no art. 12, da Lei nº 6.360, de 1976.

A regra, portanto, da prescrição (uso) de medicamentos é serem “*label*”, o que significa que devem visar as indicações e condições de uso constantes do respectivo registro (bula) suportados por ensaios clínicos direcionados para a comprovação de segurança, eficácia e qualidade do produto. Quando, entretanto, há prescrição para uso diferente do indicado no registro e na bula, a isto se denominada uso *off label*.

O fato de se prescrever medicamento para indicação e condição de uso diversa da constante do respectivo registro (bula) não significa que se trata de ato ilegal (Anvisa), já que, segundo CARDOSO (2014), esta opção é decorrente da prática médica, passando o profissional prescritor a assumir os riscos e consequências do tratamento escolhido.

Uma das causas para a ocorrência de uso *off label* de medicamentos é quando a empresa farmacêutica detentora do registro sanitário de um produto não apresenta no órgão regulador a solicitação para incorporação de nova indicação para ele. Em alguns casos, há estudos clínicos que sustentem a nova indicação, mas mesmo assim a empresa não formaliza do ponto de vista regulatório esta nova indicação (CARVALHO, 2016), seja por estratégia de mercado ou porque os estudos clínicos não foram conduzidos sob o rigor e parâmetro das normas sanitárias. Em outros casos, a empresa não tem muito interesse em fazer os ensaios clínicos necessários para a aprovação de um determinado medicamento para novas indicações (VALE, 2006).

A questão do uso *off label* de medicamentos traz uma série de dilemas. De um lado, a prática médica deve levar em consideração a necessidade de assegurar todas as alternativas terapêuticas possíveis ao paciente, o que leva à justificativa para a prescrição *off label* em situações específicas, assumindo os riscos a ela inerentes (NOBRE, 2013). Também, pode-se

considerar, entre outros, argumentos em defesa do paciente que traz o conceito chamado “right to try” amparado nos chamados Direitos Humanos dos Pacientes¹ (LIMA, 2017).

Por outro lado, a prática do uso *off label* de medicamentos pode representar riscos que superam os benefícios, ficando, assim, o desafio de definir as responsabilidades por esses riscos.

À guisa de exemplo, há a possibilidade que as empresas farmacêuticas tenham seus produtos com ampliação do consumo à revelia do que consta do registro sanitário, o que as exime da obrigação de apresentar as informações necessárias à autoridade regulatória para a inclusão dessas novas indicações na bula. Esta circunstância tem, ao menos, duas consequências facilmente perceptíveis, quais sejam: (i) ficam liberadas dos custos de um pós-registro sanitário (ANVISA, 2018), e, (ii) colocam-se como isentas de responsabilidades outras, tais como cível e criminal, já que seu medicamento não foi testado para o fim definido por ato exclusivamente médico.

Segundo ALMEIDA (2014), conforme citado por CARDOSO (2014):

"o médico frequentemente não tem acesso a todos os dados de segurança e eficácia para esse medicamento para uma determinada indicação, pelo que se torna imperativo ético a informação cuidada do paciente para este facto" (p. 28).

O profissional de saúde em caso de reações adversas ou efeitos cruzados com outro medicamento poderá ter de responder pela sua conduta, não sendo cabível a invocação das evidências e dados técnicos-científicos do produto constante da bula e do registro, cabendo, nesta circunstância, buscar outras razões técnicas e clínicas para justificar a decisão pela prescrição *off label* como a mais indicada para o seu doente. Daí porque é aconselhável uma análise, consistente e robusta, do custo/benefício para o sujeito passivo da prescrição *off label*, já que, mais vez, o medicamento em causa não foi aprovado para aquela finalidade terapêutica de opção do médico assistente (CARDOSO, 2014).

De se observar situações nas quais as prescrições *off label* contam com muitos anos de utilização e, por isto, reúnem dados clínicos significativos deste uso repetitivo. Neste viés, é até possível considerar que a prescrição *off label* contribui de certa forma para inovação na área da medicina. No entanto, segundo VALE (2006), para este tipo de uso devem ser aplicados os

¹Segundo o autor, “o *right to try* está coadunado com os chamados Direitos Humanos dos Pacientes, que abarcam o conjunto de convenções, pactos, declarações internacionais em matéria de direitos humanos, e a jurisprudência internacional construída pelos órgãos de monitoramento dos direitos humanos da Organização das Nações Unidas (ONU), do Sistema Europeu de Proteção dos Direitos Humanos, do Sistema Interamericano de Direitos Humanos e do Sistema Africano de Proteção dos Direitos Humanos. Nessa direção, os Direitos Humanos dos Pacientes compartilham com o Direito Internacional dos Direitos Humanos o princípio da dignidade da pessoa humana, consensualmente reconhecido como seu princípio-matriz” (LIMA, 2017, p.79).

princípios universais subjacentes à investigação biomédica, destacando-se o Princípio da Autonomia e Consentimento Informado (respeito pelas pessoas), o Princípio da Beneficência e não Maleficência (exigência de razoabilidade dos riscos envolvidos, e que os benefícios têm que ser superiores aos riscos), o Princípio da Justiça (equidade e acesso) e o Princípio da Responsabilidade.

Outra questão que envolve o uso *off label* de medicamentos refere-se ao financiamento do medicamento para estas situações, tanto pelo setor público como pelos planos de saúde.

No âmbito do setor público, a garantia à assistência farmacêutica está prevista na Lei nº 8.080, de 1990, conhecida como Lei Orgânica da Saúde, e vem sendo o pilar para a oferta de medicamentos e organização dos serviços farmacêuticos no Sistema Único de Saúde (PAULA et al, 2014). Para que um medicamento seja objeto de compras públicas, ele precisa ser incorporado no SUS após recomendação favorável pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC.

A incorporação de medicamentos na saúde geralmente é precedida de uma avaliação realizada por comissão multidisciplinar, como as Comissões de Farmácia e Terapêutica, no âmbito hospitalar e de Estados e municípios. Essas comissões consideram o registro do medicamento na Anvisa como requisito para a sua incorporação em suas listas (CONITEC, 2012).

No âmbito do gestor federal, a CONITEC foi criada pela Lei Federal nº 12.401, de 2011 (BRASIL, 2011), que modificou a Lei nº 8.080, de 1990 (BRASIL, 1990a). A Comissão, coordenada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCITIE), foi regulamentada pelo Decreto nº 7.646/2011 e tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos ou procedimentos, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas.

A mesma Lei que criou a CONITEC, incorporou a completa vedação do financiamento público, entre outros, de medicamentos para o uso não autorizado pela Anvisa:

“Art. 19. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:
I – o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.”

Já no setor privado, a RN de nº 387, de 2015, da Agência Nacional de Saúde Suplementar estabelece a referência básica para cobertura mínima obrigatória, não prevendo a

obrigatoriedade dos planos de saúde de cobrir medicamentos para uso *off label*, tal como a seguir:

“Art. 20. A cobertura assistencial de que trata o plano-referência compreende todos os procedimentos clínicos, cirúrgicos, obstétricos e os atendimentos de urgência e emergência, na forma estabelecida no artigo 10 da Lei nº 9.656, de 1998.

§ 1º São permitidas as seguintes exclusões assistenciais:

c) não possui as indicações descritas na bula/manual registrado na ANVISA (uso *off-label*).”

É nesse contexto que o acesso a medicamentos para uso *off label* é judicializado, tanto para o financiamento público como para a garantia da cobertura por planos de saúde.

RAMOS et al (2013) investigou as demandas judiciais de medicamentos no estado de Minas Gerais em 2010. Do total de 1.981 pareceres analisados, cerca de 11% referia-se a medicamentos para uso *off label*. PAULA (2010) analisou a questão do uso *off label* em ações judiciais no estado Paraná e a conduta dos profissionais farmacêuticos nestas situações para o ano de 2008. Das 934 solicitações, 15% eram recomendações para uso *off label* em relação ao FDA e 12% em relação à Anvisa.

PEPE et al (2010) analisam, por meio de pesquisas em Estados e Municípios, que os desafios para a gestão da assistência farmacêutica (AF) provocados pelo fenômeno da judicialização da saúde vêm exigindo um tipo de atuação do gestor, administrativa e judicialmente diferenciada, no sentido de responder às ordens judiciais, evitar o crescimento de novas demandas, bem como preservar os princípios e as diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS). VIDAL et al (2017) evidenciam os impactos das ações judiciais analisando os processos enviados a entes federados, onde foi coletado dados das cópias dos processos analisados entre julho e dezembro/2013 e avaliou-se: subgrupos terapêuticos, presença em lista de medicamentos essenciais, registro sanitário, indicação *off label*, indicações constantes em diretrizes clínicas, incorporação do medicamento no sistema público de saúde e valor estimado das causas. Foram examinados 158 processos, com 164 solicitações de 35 antineoplásicos. A maioria dos medicamentos eram inibidores da tirosinoquinase, dez figuravam em lista de medicamentos essenciais, três não continham registro sanitário, dez tinham indicação de uso *off label*, 56,7% estavam descritas em diretrizes clínicas.

Diante dos estudos analisados percebe-se a necessidade de garantir a política equilibrar o financiamento e focar na gestão. Neste contexto, SANT’ANA (2011) levanta questões considerando o arcabouço conceitual que informa a política de medicamentos e a política de assistência farmacêutica brasileiras, sobretudo os conceitos de medicamentos essenciais e de

alocação de recursos escassos. FERREIRA (2015) abre discussão sobre as vantagens do diálogo institucional que promove, ao lado da proteção de direitos sociais, a deliberação democrática, como uma alternativa ponderada favorável ao equilíbrio entre a efetividade das disposições constitucionais, o desempenho adequado da função judicial e o processo político majoritário em matéria de direitos sociais.

Um outro ponto de análise em referência ao estudo é em relação ao ato médico no uso *off label*, conforme, NOBRE (2013). O uso *off-label* é uma conta de risco-benefício feito pelo clínico assistente e que tem prós e contras descritos na literatura. A legislação brasileira e sua postura ainda carecem de maior observação e posterior desenvolvimento.

Segundo BARBOSA (2016), a prescrição *off-label* de medicamentos é não só uma prática comum e amplamente aceita, como também incontornável nos sistemas de saúde modernos. Perante a ausência de terapia eficaz, o médico não pode ficar sujeito ao tempo necessário para que todo o processo de aprovação de um determinado uso para um determinado medicamento se desenvolva

Em relação à cobertura pelos planos de saúde, o Poder Judiciário tem reafirmado o uso de medicamento não *label* sob o primado das normas e princípios do Código de Defesa do Consumidor (Lei nº 8.078, de 1990) (BRASIL, 1990b).

Neste sentido, ainda que tenha sido cancelada a Súmula nº 469, do Superior Tribunal de Justiça – STJ, que dispunha sobre a aplicação do Código de Defesa do Consumidor “aos contratos de plano de saúde”, editada e aplicada desde o ano de 2010, isto não significa mudança drástica de orientação jurisprudencial, já que ao mesmo tempo desse cancelamento foi editada pelo mesmo STJ a Súmula nº 608, que assim dispõe sobre a aplicação do Código de Defesa do Consumidor “aos contratos de plano de saúde, salvo os administrados por entidades de autogestão”, tal como ilustra a citação a seguir:

“A orientação que se vem firmando, e que merece exame da Corte, é sobre esse ponto, considerando a consolidação legislativa vigente com a Lei nº 9.656/98. O que se procurou fazer, pelo menos no meu entender, foi estabelecer critério para proteger o consumidor e ao mesmo tempo assegurar a viabilidade empresarial dos planos privados de saúde. De fato, não se pode negar o direito do contrato de estabelecer que tipo de doença está ao alcance do plano oferecido. Todavia, entendo que deve haver uma distinção entre a patologia alcançada e a terapia. Não me parece razoável que se exclua determinada opção terapêutica se a doença está agasalhada no contrato. Isso quer dizer que se o plano está destinado a cobrir despesas relativas ao tratamento, o que o contrato pode dispor é sobre as patologias cobertas, não sobre o tipo de tratamento para cada patologia alcançada pelo contrato. Na verdade, se não fosse assim, estar-se-ia autorizando que a empresa se substituísse aos médicos na escolha da terapia adequada de acordo com o plano de cobertura do paciente. E isso, pelo menos na minha avaliação, é

incongruente com o sistema de assistência à saúde, porquanto quem é senhor do tratamento é o especialista, ou seja, o médico que não pode ser impedido de escolher a alternativa que melhor convém à cura do paciente. Além de representar severo risco para a vida do consumidor. Foi nessa linha que esta Terceira Turma caminhou quando existia limite de internação em unidade de terapia intensiva (REsp 158.728/RJ, da minha relatoria, DJ de 17.05.99), reiterado pela Segunda Seção (REsp 251.024/SP, Relator o Ministro Sálvio de Figueiredo Teixeira, DJ de 04.02.02). Isso quer dizer que o plano de saúde pode estabelecer que doenças estão sendo cobertas, mas não que o tipo de tratamento está alcançado para a respectiva cura. Assim, por exemplo, se está coberta a cirurgia cardíaca, não é possível vedar a utilização de stent, ou, ainda, se está coberta a cirurgia de próstata, não é possível impedir a utilização de esfíncter artificial para controle da micção. O mesmo se diga com relação ao câncer. Se a patologia está coberta, parece-me inviável vedar a quimioterapia pelo simples fato de que a quimioterapia é uma das alternativas possíveis para a cura da doença. Nesse sentido, parece-me que a abusividade da cláusula reside exatamente nesse preciso aspecto, qual seja não pode o paciente, consumidor do plano de saúde, ser impedido de receber tratamento com o método mais moderno do momento em que instalada a doença coberta em razão de cláusula limitativa. É preciso ficar bem claro que o médico, e não o plano de saúde, é responsável pela orientação terapêutica. Entender de modo diverso põe em risco a vida do consumidor. ”

Uma terceira situação em que o uso *off label* de medicamentos pode acontecer é quando o usuário tem condições de arcar pela tecnologia prescrita pelo médico e comprá-la numa farmácia privada. Neste contexto, o uso fora do que está previsto na bula não tem como ser controlado e recai a responsabilidade do médico os riscos por esta decisão.

Sob tal perspectiva, a presente dissertação tem como **objeto de estudo** a análise do tratamento dado ao uso *off label* de medicamentos no Brasil, buscando o papel da regulação sanitária de registro de medicamento e do ato médico profissional.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a (s) interpretação (ões) dada (s) ao uso *off label* de medicamentos no Brasil, tomando como referência a atuação do Poder Executivo e o ato médico profissional regulamentado pela classe médica.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a trajetória do uso *off label* no Brasil por meio da legislação vigente;
- Caracterizar possíveis diferenças de interpretação do uso *off label* de medicamentos em outros países;
- Elaborar proposta de Projeto lei para viabilizar acesso *off label* de medicamentos nos âmbitos público e privado de saúde.

3. JUSTIFICATIVA

Considerando os interesses das partes envolvidas no uso *off label* de medicamentos (autoridade regulatória, médicos, pacientes e empresas farmacêuticas) e os riscos e benefícios que esta prática pode trazer do ponto de vista sanitário, a análise sobre o mesmo no país se dá a partir do marco regulatório sanitário vigente e do ato médico visando a identificar lacunas e possíveis caminhos de solução legal no sentido de garantir a saúde do usuário como um bem e valor maior a ser protegido e preservado.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Uso *Off label* – conceito e visão geral

A respeito do tema, conforme o Parecer CFM de nº 55, de 2016 (CFM, 2016), pela distribuição de competências operada pela ordem jurídica, não cabe a Anvisa regular a atividade dos médicos, cabendo a este decidir o que é mais adequado para o seu paciente tendo em conta todas as circunstâncias do caso concreto.

Neste sentido, falar em prescrição ao arpejo das indicações do registro e “*label*” do produto, significa indicação terapêutica sem que o Órgão Sanitário tenha concluído sobre a segurança, eficácia e qualidade de determinado medicamento para o uso *off label* desejado pelo médico.

As hipóteses mais comuns que podem ser tomadas como *off label* possuem algumas das seguintes circunstâncias, basicamente previstas na RDC de nº 09, de 2015, no parágrafo único do art. 2º, *in verbis*:

- “Possui indicações diferentes daquelas que constam na bula do medicamento;
- Usado em posologias não comuns;
 - A via de administração do medicamento é diferente da preconizada;
 - A administração ocorre em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado;
 - A administração do medicamento é feita para tratamento de doenças que não foram estudadas;
 - Indicação terapêutica é diferente da aprovada para o medicamento;
 - Administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas;
 - Uso de medicamentos importados e substâncias químicas sem grau farmacêutico. ”

Havendo uma ou mais das características acima na prescrição médica a mesma estará enquadrada dentro do conceito de medicamento *off label*

Como se pode conferir a partir da manifestação da Anvisa acerca do tema, por intermédio de comunicado obtido no Portal ANVISA (ANEXO C), o uso *off label* de medicamentos não pode ser considerado ilegal, e muitas vezes pode ser até clinicamente apropriado, especialmente naquelas situações limites, nas quais foram tentadas várias alternativas terapêuticas sem sucesso e para as quais o médico pode visualizar potenciais benefícios que superem os riscos do uso de medicamento sem conclusão de segurança e eficácia para o fim que se está indicando.

Lado outro, o uso *off label* está intimamente ligado a uma série de questões clínicas, de segurança e ética em relação à quais os médicos assistentes prescritores devem estar atentos, uma vez que, inobstante tenham a prerrogativa da prescrição, devem prescrever do modo mais seguro possível, com fundamento nas melhores evidências científicas disponíveis (Código de Ética Médica – Capítulo I, item V).

Prescrições com pouco ou nenhum suporte científico podem comprometer a segurança do paciente em razão do risco aumentado de desenvolvimento de reações adversas ou insucesso terapêutico. Daí a importância do médico responsável pela prescrição avaliar se existem provas (evidências) suficientes para justificar um uso *off label*, valendo destacar publicações e pesquisas quando estiverem faltando evidências adequadas, além de informar os pacientes sobre as incertezas e os custos potenciais associados com a prescrição *off label* (BARBOSA E MATOS, 2016).

A respeito do tema, MOREIRA et al (2010, p. 423-424) escrevem que o uso de medicamentos deverá se revestir de um mínimo de fundamentação e evidências por parte do prescritor, uma vez que, na prática, estará assumindo para si o papel do Órgão Sanitário no que tange à segurança e eficácia da alternativa terapêutica, bem como em face da dignidade da pessoa humana é defeso ao profissional da medicina utilizar seu paciente como objeto de estudo fora das previsões normativas e éticas associadas ao desenvolvimento clínico de um medicamento (ANVISA, 2015; CFM, 2012; CONASS, 2012).

No mesmo sentido BARBOSA et al (2016) quando dizem que:

“Poder prescrever o melhor tratamento possível, adaptando-o a um paciente que será, necessariamente, diferente de todos os outros, constitui para o médico uma certeza de que estará a optar pelo melhor de entre o cientificamente e tecnicamente possível. Esta liberdade não pode, porém, ser um poder atribuído ao médico, sem quaisquer limitações. Deverá existir uma escolha refletida na prescrição, adotando-se uma correta proporção entre o benefício do doente e os dados científicos existentes. A prescrição terá de ser feita com enorme precaução e de acordo com a melhor consideração do risco/ benefício. A prudência deve constituir, sempre, um elemento moderador da liberdade de prescrever.” (p.166)

Demais de toda esta circunstância que condiciona o ato médico na prescrição *off label*, e, por conseguinte, a sua associação ao uso à revelia da aprovação e autorização do órgão sanitário, existe norma prevendo a possibilidade de excepcionalidade fora da regra geral sanitário do registro como condição, que é a advinda do art. 21, do Decreto de nº 8.077, de 2013 (BRASIL, 2013).

Situação exemplar da possibilidade ditada pelo art. 21, do Decreto de nº 8.077, de 2013, acima transcrito, é a do medicamento Avastin (Bevacizumabe), cuja autorização se deu por intermédio da RDC de nº 111, de 2016 (ANVISA, 2016).

A autorização excepcional da Anvisa no caso do medicamento AVASTIN buscou atender ao critério de um mínimo de evidências e justificativas científicas que se exige para a hipótese de prescrição *off label*, haja vista que, mesmo tendo se dado sem a ordinária comprovação de segurança e eficácia (RDC de nº 09, de 2015; RDC de nº 55, de 2015; e RDC de nº 60, de 2014), houve análise de dados e informações que sustentavam minimamente a alternativa terapêutica.

Outra questão importante neste campo da configuração do medicamento *off label* é a necessária distinção que deve ser feita do mesmo em relação a algumas situações sanitárias legalmente definidas que com ele não se confundem, a saber: medicamento experimental, acesso expandido e uso compassivo.

É muito comum se encontrar a referência de “experimental” para a prescrição *off label*, inclusive em muitas decisões judiciais, o que, entretanto, não é a hipótese.

De início deve ser dito que as hipóteses de medicamento experimental, acesso expandido e uso compassivo estão cobertas por normativos sanitários da Anvisa (RDC de nº 09, de 2015, para o primeiro, e RDC de nº 38, de 2013, para as outras duas) e trazem o diferencial substantivo de que são sempre custeados por um patrocinador e dependem de autorização da Anvisa para uso do medicamento.

Maior destaque neste ponto merece a figura do medicamento experimental, dado que, como dito, é o que mais gera confusão com o medicamento *off label*, inclusive sendo recorrente a mistura da terminologia em decisões judiciais.

O medicamento experimental tem sua definição dada pela RDC de nº 09, de 2015²³ e como resta dito na norma é sempre utilizado no contexto de um estudo clínico e tem seu custo suportado pelo patrocinador dos ensaios (ANVISA, 2015).

É claro que na questão do medicamento experimental, ainda que sem a aprovação correlata e *label* como indicação terapêutica há sempre a circunstância de que, minimamente, já existe alguma evidência, segundo a fase do ensaio clínico em curso, o que pode servir como

²XXXI-Medicamento experimental - produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro.

³Código de Ética Médica: “ Art. 102. Omissis. Parágrafo único. A utilização de terapêutica experimental é permitida quando aceita pelos órgãos competentes e com o consentimento do paciente ou de seu representante legal, adequadamente esclarecidos da situação e das possíveis consequências. ”

fator auxiliar do médico prescritor quanto à necessidade de evidência e justificativa que a ética e a responsabilidade médica exigem.

Depois, acesso expandido também não tem qualquer relação com a prescrição *off label* porque, a uma, também é suportado por um patrocinador, e, depois, aplica-se às situações de pacientes “que não entraram no ensaio clínico por falta de acesso ou por não atenderem aos critérios de inclusão e/ou exclusão e para os quais o médico julgue necessário o acesso ao tratamento”⁴.

O uso compassivo, como a própria nomenclatura sugere, caracteriza-se como o fornecimento por compaixão, em situações graves e limites e para as quais não se visualize cientificamente alternativas terapêuticas disponíveis⁵.

De tudo que se considerou neste ponto, importa ter claro que o uso *off label* embora não ilegal, deve ser considerado como opção terapêutica limite e sempre revestida de cuidados éticos e científicos muito bem justificados e demonstrados pelo médico.

O foco inconcusso deve ser, única e exclusivamente, a proteção da vida, distanciando-se de propósitos especulativos teóricos e/ou acadêmicos, bem assim blindados de influências mercadológicas.

4.2 Revisão bibliográfica sobre o uso *off label* de medicamento no contexto do direito a saúde no Brasil

O direito à vida pode ser entendido como parte dos chamados Direitos Humanos dos Pacientes, que considera, entre outros, a segurança e o direito do paciente aos cuidados em saúde de emergência. Assim, a segurança deve buscar assegurar que danos ao paciente possam ser evitados como consequência dos cuidados em saúde (ALBUQUERQUE, 2016). Pode-se observar, ainda, que a segurança do paciente está associada com a qualidade nos cuidados em saúde, uma vez que essa pressupõe considerar a dinâmica relação entre estrutura, processo e resultado dos serviços de saúde (LIMA, 2017).

No Direito à saúde, o Sistema Único de Saúde (SUS), que é regido pelas Leis nº 8.080/90 e 8.142/90 (BRASIL, 1990a; BRASIL, 1990c), foi criado justamente com o objetivo de assegurar a universalização do acesso à saúde previsto na Constituição Federal (CF) de 1988

⁴ Art. 11, § 1º, da RDC de nº 38, de 2013.

⁵Art. 14. O medicamento disponibilizado deverá apresentar evidência científica para a indicação solicitada ou estar em qualquer fase de desenvolvimento clínico, desde que os dados iniciais observados sejam promissores e que se comprove a gravidade da doença e a ausência de tratamentos disponíveis. (RDC de nº 38, de 2013).

(BRASIL, 1988). É a Lei Orgânica da Saúde que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes; estabelece que a saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício. Deve formular e executar políticas econômicas e sociais que visem à redução de riscos de doenças e de outros agravos e serviços para a sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1990).

A matéria sob exame, uso *off label* de medicamentos, estabelece-se no âmbito do direito à saúde, sediado na Constituição República de 1988 dentre os direitos sociais.

Paula C (2010), em sua dissertação, aborda dentre os temas, que a positivação do direito fundamental à saúde na CF de 1988 conferiu ao indivíduo o direito subjetivo de demandar do Estado, objetivando sua concretização e, por outro lado, para o Estado o dever de se ausentar ou de atuar no mesmo sentido. Nessa perspectiva, a prática do direito à saúde, no que tange à dimensão da prestação, ocasiona para o Estado o dever de instalar uma rede de proteção social materializada em serviços de diversas naturezas e permissão do acesso a bens que atuem na promoção, proteção e recuperação.

Neste sentido, WEBBER (2011) sustenta que a raiz e fundamento ontológico da discussão decorre do próprio texto constitucional e vai se espraiando pela legislação infraconstitucional, seja ela de produção legislativa, do Poder Executivo ou de origem administrativa (normatização pelas Agências Reguladoras e Conselho Federal de Medicina, p.ex.).

Da matriz constitucional sobressaem os artigos 6º (direito à saúde como garantia constitucional) e 196 (definição como direito de todos e dever do Estado).

De fonte infraconstitucional legislativa podemos citar a Lei nº 6.360, de 1976 (que trata de medicamentos no contexto da Vigilância Sanitária); Lei nº 6.437, de 1977 (que configura as infrações à legislação sanitária federal); Lei nº 8.078, de 1990 (código de defesa do consumidor); Lei nº 8.080, de 1990 (que regula as ações e serviços de saúde públicos e privados); Lei nº 9.656, de 1998 (que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde); Lei nº 9.782, de 1999 (que organiza o Sistema de Vigilância Sanitária, cria a ANVISA e dispõe sobre suas competências e atribuições); Lei nº 9.961, de 2000 (cria a ANS e dispõe sobre suas competências e atribuições); e, Lei nº 12.842, de 2013 (Dispõe sobre o exercício da Medicina).

No plano regulamentar pode-se citar como relevante o Decreto de nº 8.077, de 2013 (que regulamenta a Lei nº 6.360, de 1976).

Em linha hierárquica inferior, mas de fundamental importância para a compreensão do assunto, vale destacar as normas de produção administrativa, inseridas nas competências legais das entidades públicas que as produzem, e, que, *in concreto*, trazem forte matiz conceitual e instrumental para o exercício de direitos e obrigações que gravitam ao entorno do tema.

Neste sentido, cita-se, do Conselho Federal de Medicina, no uso da competência definida pela Lei nº 3.268, de 1957, a Resolução CFM de nº 1931, de 2009 (Código de ética Médica); e, Resolução CFM de nº 1982, de 2012 (que estabelece normas éticas e técnicas para reconhecer procedimentos médicos inéditos ou experimentais).

A Anvisa, por seu turno, tem como normatizadoras afeitas à matéria de medicamentos, naquilo que é relevante para a presente discussão, a RDC de nº 96, de 2008 (propaganda de medicamento); a RDC de nº 55, de 2010 (registro de medicamentos biológicos); RDC de nº 200, de 2017 (que trata de registro de medicamentos sintéticos); RDC de nº 38, de 2013 (acesso expandido e uso compassivo); e, RDC de nº 09, de 2015 (regulamenta os ensaios clínicos). Já a Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS se destaca com a RN de nº 387, de 2015 (referência básica para cobertura mínima obrigatória).

Neste conjunto de regras, aplicáveis ao campo da saúde pública e da saúde privada, é que se desenrola o tratamento do uso *off label* de medicamentos no Brasil. Como garantia constitucional o direito à saúde precisa ser cumprido e, portanto, encontrar representação em ações concretas e objetivas, o que faz premente e insofismável a importância da interação e integração de todos os atores referidos no art. 2º, § 2º, da Lei nº 8.080, de 1990 (O dever do Estado não exclui o das pessoas, da família, das empresas e da sociedade), bem assim de todas as estruturas Estatais dispersas pelos diferentes Poderes e Esferas de Governo (BRASIL, 1990a).

O estudo realizado por FERREIRA (2015), reflete estas vantagens do diálogo institucional que promove, ao lado da proteção de direitos sociais, a deliberação democrática como alternativa ponderada favorável ao equilíbrio entre a efetividade das disposições constitucionais, o empenho adequado da função judicial e o processo político majoritário em matéria de direitos sociais.

Inobstante a importância e imprescindibilidade da atuação de todos os garantidores do direito social à saúde, impera se observar a especificidade do uso *off label* de medicamentos no âmbito do direito à saúde, cuja característica principal e estruturante é o controle sanitário,

consoante dicção do art. 12, da Lei nº 6.360, de 1976⁶. VIDAL et al (2017) acenam justamente nesta linha, ou seja: no Brasil há o prestígio do registro sanitário como o passaporte legal para a autorização de dispensação de medicamentos.

Ao invés de solucionar o problema, a regra do registro traz profunda discussão quando a opção terapêutica se dá pela via de produtos não regularizados na Anvisa, independentemente de estarmos no campo público (art. 19 T, da Lei 8.080, de 1990) ou privado (Lei 9.656, de 1996), sendo caracterizado em sua quase totalidade pela via da judicialização, conforme estudos apontados por PEREIRA et al (2010).

Mais afirmam FERREIRA et al (2012), a via da Judicialização apenas externa a discussão intrínseca ao uso *off label* quando ao uso de novas tecnologias ou avanços nos usos de medicamentos já conhecidos, mas que não possuem as evidências clínicas requeridas e estabelecidas pelas normas sanitárias.

Interessante notar que, na visão de FERREIRA (2011), a Judicialização da saúde nos moldes brasileiros tem aptidão de contribuir para um aperfeiçoamento do sistema orientado pela equidade, ampliando acesso de modo indistinto.

De fato, no uso *off label*, onde tanto há vedação da Lei 8.080/90, quanto da Lei 9.656/96, a judicialização tem potencialidade para exercer um papel moderador para aqueles que não conseguem suportar os custos dos tratamentos quando os sistemas público e privado não arcam com o financiamento e, por conseguinte, oportunizar o acesso a novas tecnologias para promoção da saúde.

Neste contexto, FIGUEIREDO et al (2010) avaliam que apesar dos avanços da assistência farmacêutica, permanecem falhas na garantia do acesso dos cidadãos aos medicamentos pelo Estado, e, portanto, a consequência são as reivindicações que vêm crescendo via sistema judiciário. Considera-se que o judiciário, a partir do fornecimento, busca garantir a saúde aos demandantes, e assim garantir o direito a saúde. Cabe ressaltar que a garantia deverá estar associada à segurança do paciente.

Ainda, nesta linha de visualização do problema a partir da lógica do registro sanitário como regra, baseada na revisão bibliográfica e no levantamento de resoluções da Anvisa, KORNIS et al (2011) buscaram compreender as interfaces do processo de regulação em saúde no Brasil, além de fazer uma síntese histórica da evolução, a vigilância sanitária brasileira, o

6 Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde.

foco refere-se aos aspectos regulatórios como proteção face ao quadro adverso gerado pela crise mundial.

O esmiuçamento trazido por KORNIS et al (2011), no que toca ao registro de medicamento é importante para estabelecer o papel do ente sanitário (Anvisa) no processo de definição do uso *off label*, uma vez que este se caracteriza fundamentalmente como um ato médico (CFM), de maneira que, a exemplo do que se dá a nível internacional, é a decisão do médico prescriptor que deve prevalecer e orientar o caminho terapêutico a ser seguido.

FIGUEIREDO et al (2010) reivindicam, entretanto, que mesmo considerando que o judiciário, a partir do fornecimento de medicamentos, busca garantir a saúde dos demandantes, e assim a dignidade da pessoa humana, ressalta que este objetivo só será atingido quando a garantia da saúde estiver associada aos aspectos que certificam a segurança do paciente, inclusive no uso de medicamentos. O desafio, portanto, é de caracterizar na opção terapêutica *off label* um mínimo de segurança e perspectiva de eficácia no tratamento, especialmente quando estamos falando da atuação do médico prescriptor em situação não contemplada pelo ente sanitário.

LOPES et al (2010) reforçam a necessidade de uma estruturação da Assistência Farmacêutica para atender todas as necessidades e circunstâncias que a circundam, o que compreende, também, o uso *off label* de medicamentos, que hoje já se evidencia como um dos grandes desafios que se apresenta aos gestores e profissionais de saúde, tanto SUS quanto na Saúde Suplementar, quer pelos recursos financeiros envolvidos como pela necessidade de aperfeiçoamento contínuo com busca de novas estratégias no seu gerenciamento.

Aqui um parênteses importante e de relevo, qual seja: se no SUS o uso *off label* está condicionado fundamentalmente pela regra geral do registro sanitário e pelas regras que vedam financiamento sem o mesmo (BRASIL, 1990a), dando-se a discussão da judicialização na ponderação destes princípios com o direito à saúde como garantia social insculpida na Constituição, no campo privado, embora tratemos de saúde, a discussão está muito centrada na relação consumerista entre as seguradoras de plano de saúde e beneficiários.

Avaliando a expansão de planos e seguros privados de saúde, FERREIRA (2011) analisa a atividade da iniciativa privada em âmbito da saúde, por meio dos contratos de planos de assistência à saúde, e sua relação com os usuários destes planos privados.

MORAES (2016) chama a atenção para o fato de que o SUS não consegue ser suficiente para a efetivação do direito à saúde a toda a população. Assim, muitos buscam os serviços de planos e seguros de saúde para poder obter o acesso a essa garantia constitucional a um custo

compatível com o nível de renda de cada um. Passa-se, assim, para o patamar da contratualização da assistência à saúde.

Nestas espécies de contratos, MACHADO et al (2011) mostra as dificuldades e questionamentos sobre o devido atendimento, não se resumindo à questão do uso *off label* de medicamento, mas alcança outras situações, que a guisa de exemplo podem ser citadas: necessidades de internação, problemas com carência, procedimentos e medicamentos não previstos nos contratos, e outros, sendo que se de um lado há um contrato entre particulares, do outro há um direito público subjetivo e fundamental, que é a saúde.

Dáí porque, explica FRANKE et al (2008) que o regramento administrativo estabelecido pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) vem sendo compatibilizado com as disposições legais de ordem hierárquica superior, tomando como consideração de partida que no texto constitucional a saúde passou a integrar o Sistema de Seguridade Social.

Entretanto, segundo ALBUQUERQUE (2008), verifica-se que inúmeros planos de saúde adotam práticas abusivas em relação ao cidadão-consumidor, o que torna a alternativa privada de acesso ao direito à saúde um fator de disputa judiciais.

Diante dessa realidade, o Superior Tribunal de Justiça (STJ) tem atuado quando as condutas dos fornecedores de planos e seguros de saúde violam o direito básico do consumidor, aplicando, por exemplo, o Código de Defesa do Consumidor (Súmula 608) para fazer valer os direitos dos segurados ou para manter o equilíbrio dessa relação.

A Súmula 608 do STJ consolida o entendimento, há tempos pacificado no Tribunal Superior, de que a operadora de serviços de assistência à saúde que presta serviços remunerados à população tem sua atividade regida pelo CDC, pouco importando o nome ou a natureza jurídica que adota.

Interessante notar, nesta linha indigitada, que, segundo Maria Stella Gregori (2011):

“Já no tocante aos sujeitos que figuram na relação de consumo, pode-se afirmar, com tranquilidade, que as empresas que prestam serviços de assistência à saúde, mediante remuneração, são consideradas típicas fornecedoras. Prestam um serviço condicionado a evento futuro, mediante o recebimento de contraprestação pecuniária. Atuam tais empresas, a rigor, como intermediárias, gestoras, cuja função é reter os recursos recebidos, reuni-los em um fundo comum para, quando da ocorrência de um evento, dar-lhe a devida cobertura, seja financeira, seja assistencial, por meio de rede própria, credenciada ou referenciada. Enquadram-se, com efeito, na descrição do caput do art. 3º, inserindo-se, dessa forma, em um dos polos da relação de consumo”. (p. 131)

Ainda, para a mesma autora:

“No outro polo estão os consumidores, seus dependentes ou agregados, que adquirem ou utilizam esses produtos ou serviços, como destinatários finais, considerados típicos consumidores, de acordo com o art. 2º, Caput, do CDC, ou consumidores equiparados, conforme os arts. 2º, parágrafo único, 17 e 29 do CDC. Portanto, as relações entre os consumidores e as empresas que oferecem serviços de assistência à saúde estão amparadas pelo Código de Defesa do Consumidor” (GREGORI, 2011, p. 132).

A afervorar ainda mais a discussão, segundo BÔAS (2015), na seara privada, na qual, com o dito, o fator judicialização é forte e significativo, há a confusão que se faz do uso *off label* com usos experimentais ou no contexto de experimentação clínica na busca das demonstrações de segurança e eficácia que são requeridas para a regularização sanitária (registro) de medicamentos junto à Anvisa.

Diga-se que não apenas o judiciário incorre em confusão nas análises casuísticas de demandas pedindo o uso *off label*, posto que há exemplo também do Poder Legislativo, como argumenta LIMA (2017), quando da aprovação da Lei nº 13.269, de 13 de abril de 2016, que autoriza o uso da Fosfoetanolamina sintética por pacientes diagnosticados com neoplasia maligna. O documento legal além de permitir o uso da substância, liberou a produção, a manufatura, a importação, a distribuição, a prescrição e a dispensação da Fosfoetanolamina Sintética. Ocorre que a substância, além de não contar com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, sequer havia concluído os estudos clínicos necessários à garantia de sua eficácia e segurança. Não obstante, a Lei foi editada para autorizar o fornecimento pelo Sistema Único de Saúde sob determinadas condições, o que resultou em diversas liminares obrigando o Estado ao fornecimento.

A questão da Lei nº 13.269, de 13 de abril de 2016, foi apreciada pelo Supremo Tribunal Federal em dois rumorosos julgamentos, em que a Corte suspendeu todas as liminares concedidas e também a eficácia da referida lei por indícios de inconstitucionalidade. O referido dispositivo legal criou uma situação singular no âmbito da regulação de medicamentos no Brasil, e provoca uma reflexão acerca do direito do paciente em acessar todas as possibilidades científicas existentes, inclusive as de caráter experimental, quando não restar alternativas terapêuticas, também conhecido como o Direito de Tentar a Cura.

Neste sentido, ALVES et al (2016) consideram que essa lei autorizou a produção, a distribuição e o uso de uma substância que não foi submetida à pesquisa clínica para que sua qualidade, segurança e eficácia fossem comprovadas antes de ser distribuída à população, além de não considerar a atribuição da vigilância e ignorar a legislação que versa sobre esse tema já consolidada, em especial normativos da Anvisa.

O significativo neste exemplo é a desconsideração de estratégias sanitárias que poderiam ser utilizadas no âmbito da experimentação e que não se confundem com o uso *off label*. Quer isto demonstrar que existem alternativas sanitárias para uso de medicamentos sem registro, como a veiculada pelo art. 24, da Lei nº 6.360/76, em cujo contexto, ainda que sem a existência de registro, repita-se, há autorização do ente sanitário regulador para uso experimental.

4.3. Os conceitos de uso compassivo e acesso expandido

Neste contexto onde não há registro sanitário concedido, mas se permite a experimentação, diferentemente do que se dá no uso *off label*, podem ser citados o uso compassivo e acesso expandido de medicamentos.

Da própria Anvisa podem ser retirados as seguintes caracterizações de uso compassivo e acesso expandido, como segue:

Por parte da Anvisa, a legislação que ampara a realização de uma pesquisa clínica, bem como a participação de cidadãos brasileiros no estudo, é a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº9, de 2015. Para permitir a pesquisa, que é feita com testes em humanos, o órgão deve avaliar aspectos metodológicos, de segurança e científicos, com o objetivo de garantir proteção ao paciente. Um dos itens importantes da realização de uma pesquisa é a atenção integral ao paciente, durante e após o estudo. De acordo com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), ligada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), a empresa que realiza a pesquisa deve assegurar a todos os participantes, ao final do estudo, acesso gratuito e por tempo indeterminado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes (Resolução nº 466, de 2012. Já a Anvisa, na RDC 38, de 2013, estabelece que o fornecimento gratuito de medicamentos após o término do ensaio clínico será disponibilizado aos sujeitos de pesquisa, enquanto houver benefício, a critério médico`. (ANVISA, 2013).

Também deve haver o “fornecimento gratuito de medicamento por finalização precoce do estudo”.

Detalhando as figuras sanitárias segue a ANVISA:

Programa de acesso expandido

Essa é outra forma de acesso de pacientes portadores de doenças raras a medicamentos ainda em desenvolvimento e, portanto, sem registro no mundo. Essa condição é aplicada aos estudos já em fase 3 (última etapa de testes) e deve beneficiar um grupo de pacientes, com o aval da Anvisa. Portanto, trata-se de um pedido de acesso a um produto farmacêutico em desenvolvimento, sem que o paciente faça parte do grupo de indivíduos pesquisados.

Para saber mais sobre as regras de participação em programas de acesso expandido, é necessário conhecer o conteúdo da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº38, de 2013.

Programa de uso compassivo

Uso compassivo é caracterizado por ser uma demanda individual. Trata-se da disponibilização de medicamento novo promissor, em desenvolvimento, ainda sem registro na Anvisa, destinado ao uso pessoal de pacientes não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica. É destinado a portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país. Para tanto, é necessário um parecer técnico de um médico que ateste que o paciente tem a indicação de uso do medicamento. Saiba mais lendo a RDC nº38, de 2013.

Como se percebe, o uso compassivo e o acesso expandido, inserem-se no contexto de uso experimental, ainda que as pessoas por eles alcançadas não estejam estritamente entre os pacientes que venham a ser considerados para os desfechos clínicos formais para as submissões diante do Órgão Sanitário.

Não há, portanto, como se confundir as citadas figuras sanitárias previstas na RDC de nº 38, de 2013, com o uso *off label*, seja porque naquelas situações há autorização formal da Anvisa para uso sem registro, mas, também, porque o uso *off label* não se perfaz no contexto de estudos clínicos de medicamentos e a sua indicação é por responsabilidade exclusiva do médico prescritor.

4.4 Incorporação de medicamentos no SUS e na Assistência Suplementar e uso *Off Label*

Na abordagem de NOBRE (2013), a inexistência de previsão de regra sanitária para o uso *off label* tem repercussão na incorporação de tecnologia para o SUS e de inclusão de fornecimento na assistência suplementar à saúde.

No Brasil, em especial no Sistema Único de Saúde, as regras de incorporação estão estabelecidas no art. 19M até 19U, da Lei nº 8.080, de 1990, onde se veda, inclusive, “o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa;”, e, “ a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa” (BRASIL, 1999).

Isto se dá porque no Brasil, como já pontuado anteriormente, o fornecimento de medicamentos à população é primeiramente de responsabilidade estatal, via Sistema Único de Saúde. Cada Estado tem o poder de gerir o seu sistema de assistência farmacêutica, havendo

uma superposição de normas de aceitação em programas governamentais, listas de medicamentos essenciais de acordo com realidades locais, formas de compras etc. O mesmo vale para os municípios, de acordo com o seu nível de gestão dentro do Sistema de Saúde. O resultado é um cenário onde há uma lista básica federal que serve de referência para as listagens das outras esferas da administração, adaptadas às suas realidades locais, bem como programas específicos do governo direcionados a problemas como saúde mental, HIV/Aids, doenças sexualmente transmissíveis. As formas de acesso aos medicamentos desses programas variam de acordo com as normas que os regulamentam (NOBRE, 2013).

Segundo a CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), o uso de uma tecnologia, registrada ou não na Anvisa, pode trazer riscos à saúde da população, principalmente se esse uso não for racional. Para minimizar esses riscos e obter os benefícios pretendidos para a sociedade, espera-se que a utilização de quaisquer tecnologias em saúde seja pautada nos preceitos da saúde baseada em evidências, objetivo que pode ser atingido com a difusão dos conceitos e métodos de avaliação de tecnologias em saúde. Razões de mercado isoladamente não devem ser suficientes para contraindicar um tratamento que, apoiado em evidências robustas, tem grande chance de trazer mais benefícios do que riscos a um custo suportável pelo sistema de saúde e pela sociedade. (CONITEC, 2012)

Em consequência, não cumprido o iter sanitário de utilização de medicamentos (registro – *label*) vem se encontrando grandes dificuldades para o uso *off label*, seja no campo da saúde pública e seja no campo da saúde privada.

Retorna-se, portanto, ao ponto anteriormente tratado de que a ausência de canais estruturados e formais para uso de medicamentos fora das indicações registradas (*label*) redundando na caracterização e conceituação da prescrição *off label* como um ato eminentemente médico.

Daí porque, BORGES (2012), analisando as prescrições medicamentosas realizadas para crianças, segundo os critérios de aprovação e indicação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e da *Food Drugs Administration* (FDA), constatou que o uso *off label* é caracterizado, na prática, como um ato médico, já que cabe exclusivamente ao profissional de saúde a responsabilidade pela indicação feita de uso não autorizado.

Não é diferente o que escrevem BARBOSA et al (2016), onde a caracterização do *off label* em outros países também é definida como ato médico.

Assim, a realidade brasileira não difere da dos outros países na visualização do *off label* como um ato médico e de responsabilidade estritamente do profissional assistente, sendo

encontradas diferenças pontuais quanto ao financiamento e nas circunstâncias por maior normatização ou não.

Neste giro, à guisa de exemplo, pode ser apontado os EUA, o pagamento de medicamentos e correlatos prescritos *off-label* se encontra previsto nos programas *Medicare* e *Medicaid*, e pelas legislaturas de diversos estados norte-americanos, que estabelecem regras próprias para custeio de produtos nesta categoria por seguros de saúde. A racionalidade não passa pelo acesso a medicamentos como um direito social, mas como uma responsabilidade securitária, parte intrínseca da prestação de saúde como um contrato (NOBRE, 2013).

Segundo BARBOSA et al (2016): “No plano europeu, neste momento, a pressão para que se regule a prescrição *off label* é enorme. Efetivamente, esta preocupação já se fazia sentir em contidas manifestações, sem, no entanto, dar uma resposta clara para o problema em questão” (p. 161).

E continuam BARBOSA et al (2016) indicando que:

“Existe, ainda, uma Comunicação aos Estados-Membros da União Europeia,...onde figura no último parágrafo da Resposta da Comissão uma tentativa de definição de prescrição *off-label*, salientado que esta é uma prática considerada necessária em alguns casos e que se prende, necessariamente, com a liberdade de escolha dos médicos. Não deixa, também, de se referir que será desejável uma minimização deste tipo de prescrição.” (p. 160).

Independentemente de circunstâncias pontuais de diferenciação entre o Brasil e outros países, como dito acima, interessa reforçar que há unicidade na caracterização de ato médico como o elemento motriz e embaixador do uso *off label* de medicamentos.

4.5 A hierarquia das normas no contexto do uso *off label* de medicamentos no Brasil

Inobstante ser o uso *off label* no Brasil um ato médico e o sistema de vigilância sanitária ter suas fincas cravadas no registro sanitário (uso *label*), visando a minimizar a judicialização e ampliar alternativas terapêuticas para situações limites, buscou-se com a edição do Decreto de nº 8.077, de 2013, estabelecer a faculdade do Ministério da Saúde, via Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, de solicitar à Anvisa autorização de uso *off label* de medicamentos:

“Art. 21. Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - Conitec, a Anvisa poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela Conitec as

evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação.”

Segundo levantamento de medicamento realizado por ANDRADE et al (2014) podemos verificar que existem robustas dúvidas quanto à legalidade desta previsão por se tratar de disposição não compatível com a norma de hierarquia superior, salvo na hipótese do uso experimental previsto no art. 24, da Lei nº 6.360, de 1976, que, como se sabe, não caracteriza hipótese de uso *off label*.

A aplicação das normas envolve a questão da hierarquia entre elas. De acordo com a hierarquia, a norma inferior tem seu fundamento de validade na norma superior. Em outras palavras, a norma deve respeitar a que está acima, a superior, sob pena de ser, inconstitucional, ilegal, etc (KELSEN, 2003).

No topo de todas as normas está a Constituição Federal. Em consequência, todas as normas infraconstitucionais – ou seja, as normas abaixo da Constituição – podem apenas regulamentar e complementar o que está na Constituição, mas elas não podem contradizer o que foi estabelecido pela Constituição.

Esta mesma lógica, segue na escala das legislações infraconstitucional, que obriga que as normas inferiores obedecem e não criem direitos e obrigações não previstos pelas de hierarquia superior.

Em escala decrescente, a hierarquia no ordenamento jurídico pode assim ser indicada: 1. Constitucionais; 2. Leis Complementares; 3. Leis Ordinárias; 4. Decretos Regulamentares; e, 5. Decisões normativas.

Sendo o Decreto nº 8.077, de 2013, um ato regulamentar, não pode criar competência ou estabelecer direitos e faculdades legais onde a Lei, no caso ordinária, não previu.

Quanto ao *off label*, a Lei nº 6.360, de 1976, a Lei nº 8.080, de 1990, e, Lei nº 9.782, de 1999, são silentes quanto a possibilidade de autorização para o seu uso, de sorte que não pode um decreto dispor a este respeito.

A via que se pode tomar para as situações onde o uso *off label* tenha amparo legal é a da utilização de norma da mesma hierarquia como supedâneo de tal previsão.

5. MÉTODO

Em uma abordagem de cunho qualitativo a elaboração da dissertação envolveu, a pesquisa documental a fim de verificar fontes e atos legais, strictu e lato senso, e como se

interpreta e caracteriza o uso *off label* e o ato médico. Para tanto, foram utilizadas legislações e normas relacionadas ao registro de medicamento, regulamentação e estruturação da profissão médica, normas éticas do Conselho Federal de Medicina e do Conselho Nacional de Saúde.

A primeira etapa do trabalho consistiu na realização de uma revisão bibliográfica, tendo como bases de busca o SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e o Google Acadêmico. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “Direito a saúde AND *off label*”, “Uso *off Label*”, “Registro de medicamentos AND Brasil”, “Segurança de medicamentos”; “Saúde suplementar AND Medicamentos”, “Saúde Suplementar AND *off Label*”. Foram selecionados artigos publicados no período de 2007 a 2017.

Os artigos e teses encontrados na pesquisa foram sistematizados no Quadro 3 (apêndice A). O levantamento refere-se à literatura encontrada que foi selecionada para ser usada na dissertação. Extraíu-se da literatura os textos com as informações que eram pertinentes à proposta deste trabalho e os demais como entendimento ao estudo proposto. Os artigos serviram de base para a elaboração de parte do “referencial teórico” e dos “resultados e discussão”.

Em seguida, para caracterizar o contexto, sanitário e legal, do uso *off label* de medicamentos no Brasil, tanto no sistema público de saúde como no privado, foram investigadas uma série de fontes de informação disponíveis na internet para a obtenção de dados.

Primeiro, visitou-se as páginas eletrônicas do Ministério da Saúde, da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e da Agência Nacional de Saúde Vigilância Sanitária (ANVISA).

As principais fontes de informação, disponibilizadas pela ANVISA e ANS e utilizadas no trabalho, foram as legislações relacionadas ao tema-

No que se refere as legislações, foram identificados e analisados as informações constantes nas agências reguladoras, no período de 2007 a 2017 (ANVISA) (<http://portal.anvisa.gov.br/>), ANS (<http://www.ans.gov.br/seus-direitos?>), CF de 1988 (http://www.planalto.gov.br/ccivil_), Saúde Legis (http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG_NORMA_PESQ_CONSULTA.CFM).

A análise técnica, foi realizada com base em dimensões, de forma a abarcar os aspectos jurídicos (marco legal).

O acervo de registros da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos>) também foi visitado, uma vez que informar se o medicamento tem registro válido no país e se o medicamento está sendo comercializado no Brasil. Outra fonte visitada foi o acervo de Notas Técnicas do Conselho

Nacional de Justiça (<http://www.cnj.jus.br/programas-e-acoas/forum-da-saude/> notas-técnicas), onde se obtém Notas Técnicas elaboradas por profissionais da área da saúde a pedido de magistrados, para fundamentar decisões em demandas individuais de solicitação de medicamentos ao Poder Público. Servem também como forma de verificar se determinado medicamento pode ou não ser substituído por outro, sem prejuízo para o paciente.

Também foram investigados os Protocolos Clínicos do Ministério da Saúde (<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sas/mais-sobre-sas/177-mais-sobre-sas/9665-outro>) e também em (<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>).

No que se refere aos medicamentos que ainda não foram incorporados ao Sistema Único de Saúde, neste caso, a pesquisa foi efetuada no endereço eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) (www.conitec.gov.br), no qual é possível investigar sobre a existência de debates em andamento acerca de insumos e de protocolos clínicos. Foi consultado, entre outros dados possíveis, fichas técnicas da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/direito-e-saude#parceria>), bem como recomendações sobre as tecnologias avaliadas pela referida comissão (<http://conitec.gov.br/index.php/decisoas-sobre-incorporacoes>). Foram selecionados os casos dos medicamentos cuja solicitação de incorporação estava relacionada a uma indicação para uso *off label*.

Em regra, para questionar sobre a incorporação de tecnologias e de procedimentos, foi realizada pesquisa na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) (<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie>), da qual fazem parte, entre outros, o Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) (<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/daf>) e o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias (DGITS), mais intimamente ligados ao tema em análise.

A análise documental é o procedimento metodológico escolhido para a condução do trabalho que visa à publicação do estudo realizado no âmbito do Mestrado Profissional em Desenvolvimento e Políticas Públicas na subárea de Políticas Públicas e Saúde. A legislação identificada foi analisada segundo as seguintes categorias: escopo do uso *off label* (se está ou não registrado no país); contexto para o qual a indicação *off label* é permitida (setor público ou privado); e, utilização terapêutica (quando aceita pelos órgãos competentes).

No que toca ao Objetivo Específico 2, foram selecionadas publicações com as características legais da prescrição *off label* equivalentes aos praticado no Brasil onde foram comparadas com as práticas regulatórias e selecionados a norte-americana, italiana e francesa.

Para cumprir o Objetivo Específico 3, as propostas de Projeto de Lei tomaram como ponto de partida o arcabouço legal investigado para cumprir com os OE1 e OE2. Foi feita uma análise entre a regulação dos medicamentos e a utilização na prática. Esta descrição foi complementada com a análise jurídica com base nas informações para utilização *off label* (e questões conexas).

5.1. Considerações sobre a Ética em Pesquisa

Para a concreção do presente trabalho e construção da dissertação foram utilizados dados públicos de acesso irrestrito, sem a necessidade de identificação de indivíduos.

O acesso a estes dados se deu por pesquisa bibliográfica, visita a *sites* acesso público e, caso necessário, solicitação de informações não classificadas a instituições e órgãos que atuem nas áreas de interface com a matéria em foco.

Neste sentido, conforme previsto no sítio do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, é dispensável a submissão e apreciação do sistema CEP (Comitê de ética em pesquisa)

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

É indiscutível que para se chegar aos elementos centrais do debate proposto é preciso, preliminarmente, a compreensão do significado e significação da saúde como garantia social inserida na Lei Maior da República e do que caracteriza ou define, na técnica e na regulação sanitária e de classe, o que seja uso *off label* de medicamento.

Cada medicamento registrado no Brasil recebe aprovação da Anvisa para uma ou mais indicações, as quais passam a constar na sua bula, e que são as respaldadas pela Agência. O registro de medicamentos novos é concedido desde que sejam comprovadas a qualidade, a eficácia e a segurança do medicamento, sendo as duas últimas baseadas na avaliação de ensaios clínicos realizados para testá-lo para essas indicações

É imprescindível entender como se dá a regulação sanitária de registro de medicamentos e o ato concreto e objetivo que origina o uso *off label* de medicamento em si. Por isto a compreensão do processo de registro de medicamento no Brasil e da regulação, inclusive sob o viés ético, da prática da medicina são fundamentais.

Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação isso não implica que esta seja a única possível, e que o medicamento só possa ser usado para ela. Outras indicações podem estar sendo, ou vir a ser estudadas, as quais, submetidas à Anvisa quando terminados os estudos, poderão vir ser aprovadas e passar a constar da bula. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por exemplo, ampliar o uso do medicamento para outra faixa etária, para uma fase diferente da mesma doença para a qual a indicação foi aprovada, ou para uma outra doença, assim como o uso pode se tornar mais restrito do que inicialmente se aprovou.

Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação isso não implica que esta seja a única possível, e que o medicamento só possa ser usado para ela. Outras indicações podem estar sendo, ou vir a ser estudadas, as quais, submetidas à Anvisa quando terminados os estudos, poderão vir ser aprovadas e passar a constar da bula. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por exemplo, ampliar o uso do medicamento para outra faixa etária, para uma fase diferente da mesma doença para a qual a indicação foi aprovada, ou para uma outra doença, assim como o uso pode se tornar mais restrito do que inicialmente se aprovou.

No passo seguinte, a compreensão do ato médico, com seus contornos e exigências, é essencial para o entendimento de como se perfaz o elemento motriz do acesso a medicamento não *label*, inclusive como condição para a imposição dos mesmos aos Poderes do Estado.

Neste contexto, a ANVISA esclarece uso *off label* de medicamento, como segue:

“Uma vez comercializado o medicamento, enquanto as novas indicações não são aprovadas, seja porque as evidências para tal ainda não estão completas, ou porque a agência reguladora ainda está avaliando, é possível que um médico já queira prescrever o medicamento para seu paciente. Podem também ocorrer situações de um médico querer tratar pacientes que tenham uma certa condição que, por analogia com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, ele acredite possam vir a se beneficiar de um determinado medicamento não aprovado para ela. Quando o medicamento é empregado nas situações descritas acima está caracterizado o uso *off label* do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula. O uso *off label* de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Há casos mesmo em que esta indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos. Tais indicações possivelmente nunca constarão da bula do medicamento porque jamais serão estudadas por ensaios clínicos. O que é uso *off label* hoje pode vir a ser uso aprovado amanhã, mas nem sempre isso ocorrerá. O que é *off label* hoje, no Brasil, pode já ser uso aprovado em outro país. Não necessariamente o medicamento virá a ser aprovado aqui, embora frequentemente isso vá ocorrer, já que os critérios de aprovação estão cada vez mais harmonizados internacionalmente. A aprovação no Brasil, porém, pode demorar, por vários motivos, entre os quais o de que o pedido de registro pode ser feito muito mais tarde aqui do que em outros países. Também pode ocorrer que o medicamento receba aprovação acelerada em outro país, baseada na apresentação de estudos preliminares ou incompletos, o que, via de regra, não é aceito pela Anvisa. Por fim, um uso autorizado no Brasil pode ser uso *off label* em outros países. A classificação de uma indicação como *off label* pode, pois, variar temporalmente e de lugar para lugar. O uso *off label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto”.

Analisar as características legais da prescrição *off-label* no Brasil avaliando a realidade regulatória de forma a verificar se esta é ou não decorrência da estrutura do processo normativo como se dá na atualidade, descritos nos itens 6.1, 6.2 e 6.3 foi objeto de publicação do artigo: “A visão jurídica do uso do medicamento *off label* no âmbito da saúde suplementar”, conforme apresentado no apêndice B.

6.1 O contexto do uso *off label* de medicamentos no Brasil

6.1.1 Registro de Medicamento no Brasil

No contexto da garantia social do direito à saúde é que se insere a questão específica dos medicamentos, seja no que tange à assistência farmacêutica ou seja no que toca à própria possibilidade de serem produzidos e colocados para consumo.

Adiante se poderá observar a atuação concreta do Estado neste aspecto do trato legal e sanitário de medicamentos, em estreita e inexorável conexão com a matriz constitucional sobre a qual se discorreu acima.

Assim, o texto constitucional, quando articulado de forma sistêmica e racional, não apenas autoriza, mas mesmo demanda do Estado brasileiro o desenho e a implementação de políticas públicas para a regulação de atividades potencialmente lesivas à saúde, no intuito de "reduzir o risco de doença e de outros agravos", bem como de protegê-la, promovê-la e recuperá-la.

Mais uma vez, é, pois, sob o contexto constitucional acima delineado que deve ser contrastada toda a atividade regulatória do mercado de medicamentos no país.

Nesse entendimento, é possível asseverar que a Lei nº 6.360/76 foi recepcionada pela ordem constitucional de 1988 como principal baliza regulatória do mercado de medicamentos e de outros produtos submetidos ao chamado regime jurídico-administrativo da Vigilância Sanitária. E, segundo o artigo 12 do mencionado diploma, os produtos nele previstos apenas podem ser introduzidos no mercado após seu registro junto ao Ministério da Saúde (competência transferida para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária pela Lei nº 9.782/99).

Particularmente no que diz respeito aos medicamentos, o artigo 16, II, da mesma lei, condiciona seu registro, dentre outros requisitos, à demonstração científica da segurança e eficácia de seu uso proposto, como visto na transcrição adiante trazida:

“Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (...)
II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;”

Tal como relatado acima, com a promulgação da Lei nº 9.782/99, a competência para a concessão de registro de medicamentos foi transferida à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, autarquia em regime especial que também recebeu competência normativa para regulamentar os requisitos técnicos necessários para a proteção da saúde pública no país. (BRASIL, 1999).

Dentro do processo regulatório, a indicação de uso é um desfecho a partir do qual se determina segurança e eficácia mínimas para comercialização, mas não é fator restritivo prático, o que não exime os profissionais de ações legais por responsabilidade civil. As ações públicas para restringir o uso *off label* são mais frequentes no controle à divulgação e incentivo desse

tipo de uso à comunidade médica. O uso *off label* é uma conta de risco benefício feito pelo clínico assistente e que tem prós e contras descritos na literatura (NOBRE, 2013, p. 847). A legislação brasileira e sua postura ainda carecem de maior observação e posterior desenvolvimento.

É importante ressaltar que os dados dos ensaios clínicos randomizados e controlados são particularmente importantes porque servem como único suporte, sob o ponto de vista da legislação nacional, para demonstrar a eficácia do medicamento para os fins estudados, além de fornecer informações sobre eventuais eventos adversos. Esses dados são examinados e avaliados pelo corpo técnico da agência, sob o ponto de vista da relação risco-benefício, podendo inclusive solicitar dados e informações complementares à requerente e opinião de especialistas externos de forma consultiva para auxiliar na decisão final de aprovação ou reprovação do pedido de inclusão de nova indicação terapêutica.

De acordo com o que determina o art. 21 do Decreto nº 8.077/2013, a CONITEC, ao solicitar autorização de uso de medicamento para indicação não aprovada (*off label*), deverá apresentar as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação. Dessa forma, ao contrário do que estabelece a legislação nacional sobre a aprovação de nova indicação, admite-se que tais evidências possam ser originadas da literatura científica nacional e internacional disponível.

Ao se comparar a validade dos dados científicos da literatura com os dados de ensaios clínicos randomizados controlados, observam-se aspectos favoráveis e desfavoráveis em ambos os casos. Os ensaios clínicos, por exemplo, são desenhados com base em um limitado número de pacientes e são conduzidos em condições controladas. Normalmente, os subgrupos de pacientes de maior risco e com doenças concomitantes que necessitam usar outros medicamentos são excluídos desses ensaios clínicos, e os dados de longo prazo ficam limitados. Assim, os pacientes em ensaios clínicos são monitorados de perto com o objetivo de identificar qualquer alteração das condições iniciais definidas, incluindo eventos adversos (NEDEL et al, 2016).

Na prática clínica, no entanto, segundo ROZENFELD (1989) o monitoramento é menos intenso, uma ampla gama de pacientes é tratada, com diferentes idades, co-morbidades, outros medicamentos, anormalidades genéticas e eventos muito raros, que não aparecem nos ensaios clínicos, podem ser observados, como danos hepáticos graves, por exemplo. Assim, faz-se necessária a análise contínua desses fatores relacionados à segurança e eficácia e efetividade, por todo o ciclo de vida do medicamento. Apesar da maioria das novas informações estar

relacionada à segurança, também novas informações sobre efetividade, limitações de uso, tratamentos alternativos, e muitos outros aspectos do medicamento na terapia podem ser pertinentes para avaliação do seu risco/benefício.

Acerca de eventuais pontos desfavoráveis aos dados da literatura, observa-se que muitas empresas optam por não publicarem resultados de ensaios nulos ou negativos, introduzindo um sério e não detectável viés na literatura. Estudos que suportam um efeito benéfico tendem a ser mais publicados que estudos com resultados negativos. Há muitos fatores que predisõem a este problema. Os autores podem desistir de escrever o artigo por acharem que não há interesse nos resultados ou os editores das revistas podem não demonstrar interesse em publicar o artigo devido ao menor interesse por parte dos leitores. Por isso a importância de pesquisar fontes de dados não publicados e reunir a totalidade da evidência (BRASIL, 2006).

Daí se entender contraditório (além das dúvidas quando a validade do dispositivo) a faculdade prevista no Art. 21, do Decreto nº 8.077/2013, de se submeter ao Ente Sanitário (Anvisa), à aceitação de dados de literatura para a autorização de indicações não aprovadas, já que se vai em sentido contrário ao que preconiza a legislação vigente, que, como se sabe, requer a apresentação de estudos clínicos randomizados controlados.

A circunstância criada pelo Decreto de nº 8.077/2013, inobstante tratar-se de excepcionalidade, torna imperativo que a agência estabeleça procedimentos e defina critérios para o tratamento de demandas dessa natureza, em contraponto às normas regentes do registro de medicamentos, a destacar a Lei nº 6.360, de 1976, e, Lei nº 9.782, de 1999. Na prática, o estabelecimento de tais procedimentos pela ANVISA importa na quebra de toda lógica que rege e define a sua atuação no ato administrativo de registro sanitário de medicamento, como se vem pontuando reiteradamente.

Ademais, ao se adentrar por esta linha de condução aberta pelo Decreto aqui em referência, há que se discutir, por exemplo, se as empresas detentoras dos registros dos medicamentos envolvidos também poderão se utilizar de dados de literatura para pleitear a aprovação pela agência da inclusão das mesmas indicações, ora autorizadas excepcionalmente para uso no âmbito do SUS, nos textos de bula dos medicamentos.

Neste giro, impera avaliar a quebra da lógica sanitária do registro de medicamentos pela própria ANVISA, na medida em que o comércio de medicamentos no Brasil é atividade econômica regulada pelo Estado, sendo seu exercício condicionado à autorização prévia do Poder Público, denominada de registro, bem assim que este equivale à autorização

administrativa de introdução do produto ao mercado e que se encontra precipuamente vinculado à demonstração científica da segurança e eficácia do medicamento em questão.

Assim, temos que o regime ordinário adotado no Brasil para medicamentos de uso humano é caracterizado pelo estabelecimento legal de competência administrativa para a autorização prévia de sua introdução no mercado, ficando igualmente estabelecida a competência regulamentar da Administração Pública para estabelecer os critérios técnicos para a aferição da segurança e eficácia dos produtos em questão.

Em resumo, a lei, visando a garantir o direito fundamental à saúde, exige que medicamentos sejam autorizados (registrados) pela ANVISA antes de sua oferta à população, devendo a Autarquia estabelecer os critérios técnico-científicos para a concessão do registro.

Como se depreende do que se disse sobre a atividade de autorização e registro de medicamentos para uso clínico é possível se concluir que se trata de processo que implica na exigência rigorosa e robusta de produção de provas de eficácia e segurança por intermédio da apresentação e consolidação de resultados de ensaios clínicos.

Logo, como condição de registro de um medicamento ou para alterações do registro que modifiquem as especificações e indicações de uso autorizadas pelo ente sanitário é imprescindível atividade investigativa que responda, mediante a aplicação de padrões técnicos e éticos, se determina intervenção é segura, eficaz e qualitativamente vantajosa para confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou farmacodinâmico do medicamento em experimento, bem assim identificar qualquer reação adversa ao mesmo, e, ainda, estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do produto em teste.

Confira-se neste sentido, à guisa de exemplo, as exigências trazidas pela RDC de nº 200, de 2017 - arts. 25 até 27, e, arts. 37 e 38, no que tange às condições e requisitos para aprovação, de produtos sintéticos, de medicamento novo ou nova indicação terapêutica de medicamento, respectivamente, que hipóteses que têm correlação com o uso *off label* de medicamentos.

Note-se a centralidade da regra na questão da segurança e eficácia, já que nestes dois fatores é que se concentram a primazia da atividade sanitária em matéria de medicamentos, tanto no pré quanto no pós registro.

No mesmo diapasão a norma que cuida do registro de medicamentos biológicos – RDC de nº 55, de 2010, que expressamente dispõe no seu Art. 18.

Assim é porque as indicações terapêuticas são absolutamente cruciais, condicionando não apenas a realização dos estudos clínicos do produto, mas também o controle do respectivo uso na fármaco-vigilância, haja vista que os fármacos são aprovados segundo o perfil de

benefício/risco que apresentam para tratamento de patologias específicas, bem definidas e – segundo os estudos conduzidos - apenas para estas.

Fica claramente perceptível, desta forma, o rigor exigido das comprovações científicas que devem suportar o registro ou pós-registro quando aplicáveis, p. ex., nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; e, novas associações.

Por seu turno, a condução de estudos clínicos, embebida do mesmo rigor e exigência de comprovação fático-científica, também tem todo o procedimento regrado e dirigido à finalidade de comprovação de segurança e eficácia (RDC de nº 55, de 2010, e, RDC de nº 09, de 2015), como já pontuado acima, sendo também pautada pela condução dos estudos na salvaguarda dos pacientes ou participantes dos ensaios, inclusive com definição clara das responsabilidades por parte dos patrocinadores e investigadores, bem assim em relação às condições estruturais dos Centros de Ensaios Clínicos.

Ao final de todo o processo administrativo o medicamento é registrado no país mediante aprovação da Anvisa para uma ou mais indicações, nos estritos termos das comprovações apresentadas por estudos clínicos robustos e confiáveis. A partir de sua aprovação pelo órgão sanitário/a (s) indicação (ões) do medicamento passa (m) a constar em sua bula (*label*), sendo aquela (s) respaldada (s) pela Agência.

Ademais, não poderia ser diferente porque, como também já repisado anteriormente, o bem protegido é a vida, colocado em escala de prioridade máxima pela ordem jurídica para as ações sistêmicas de saúde (arts. 6º e 196, da CRFB; e, Lei nº 8.080, de 1990).

Pode-se dizer que o registro de medicamento representa a atuação administrativa e técnica de um ente público com competência específica para tal autorização e é um ato administrativo vinculado ao conteúdo técnico/científico submetido para exame do agente sanitário, de modo que ao final da análise do dossiê técnico de registro ou pós-registro, conforme o caso, a utilização do medicamento fica adstrita às conclusões e delimitações que são representadas pelas indicações constantes da respectiva bula (“label”), segundo consta da RDC de nº 47, de 2009.

6.1.2 Segurança e Eficácia do Medicamento e a Ética na Prescrição Médica

A questão da segurança e eficácia como condição para uso de medicamento já foi anteriormente abordada quando se tratou do registro de medicamento, tendo ficado bastante

claro a centralidade deste binômio⁷ para atendimento das condições e requisitos legais de dispensação e uso de medicamentos (art. 16, II, da Lei nº 6.360, de 1976).

Desta forma, segundo PANDE (2016) na ausência de substrato científico quanto à segurança e eficácia da utilização de medicamento para uma indicação que não foi aprovada pela autoridade sanitária, a decisão do médico pelo uso *off label* traz ínsita uma variável de risco para a segurança dos pacientes, que pode ser mensurada segunda a circunstância de cada caso concreto, uma vez que, como dito anteriormente, o prescritor atrai para si a responsabilidade integral pela indicação terapêutica.

É evidente que esta circunstância suscita questões e abordagem ética quanto a atuação do médico, já que a isenção de responsabilidade no uso *label*⁸ é substituída pela assunção de responsabilidade pelo dano para o paciente que possa vir a ocorrer pela prescrição do medicamento fora do âmbito das indicações aprovadas, com repercussão, inclusive, na área da responsabilidade civil, e em determinadas situações, responsabilidade criminal para o médico.

A matriz ética que perpassa toda e qualquer prescrição de medicamentos assume maior e exponencial relevância na indicação terapêutica *off label*, sempre sob o primado da proteção dos pacientes e no pressuposto da existência de informação científica que justifique e gere para o prescritor padrões minimamente razoáveis acerca da segurança e eficácia do uso do medicamento em tal situação, capazes de incutir no espírito do médico a certeza pessoal de que se trata da melhor solução terapêutica disponível face às circunstâncias específicas do paciente⁹ (CRM, 2016).

Considerando as questões éticas acima explicitadas, e sobretudo os riscos que a prescrição de medicamentos *off label* poderá importar, o cumprimento dos deveres éticos do médico para com o paciente inclui também a obrigação de obter o consentimento informado desse último. Assim, o médico tem a obrigação de revelar ao doente de forma transparente e clara que a prescrição é *off label*, de explicar os motivos que justificam essa solução terapêutica e de respeitar a vontade do paciente nessa matéria (Resolução CNS nº 466, de 2012; Resolução CFM nº 1.982, de 2012; e RDC ANVISA nº 09, de 2015).

Tudo isto é importante porque, repise-se, o médico assume para si imensa responsabilidade em face das variáveis consideradas pelas autoridades regulatórias para

⁷Muitos gostam também de acrescentar à segurança e eficácia o aspecto da qualidade do medicamento; embora relevante do ponto de vista finalístico, parece-nos que o binômio segurança e eficácia já traz ínsito e como pressuposto – ou consequente das evidências clínicas – a qualidade também como condição.

⁸Aqui o médico estará amparado pelos ensaios clínicos e pelos protocolos clínicos aprovados.

⁹A atenção ao Princípio da Não-Maleficência ou da Beneficência (*bonum fare*).

aprovação de indicações clínicas de medicamentos (“*label*”), que vão desde o desenho do próprio estudo clínico e consideram desfechos indicativos; também é levada em conta na avaliação de segurança e eficácia a comparabilidade com terapias disponíveis, sendo a regra da não inferioridade da nova via terapêutica um norte importante na decisão do ente sanitário; o genótipo prevalente também tem seu significado na avaliação sanitária, já que os desfechos podem variar segundo a população estudada; e, pode-se dizer, ainda a guisa de visão sobre o ponto, que diferenças de procedimento e processo em cada autoridade sanitária também podem interferir na respectiva decisão final, valendo citar como exemplo a possibilidade de registro condicional ou não¹⁰.

Conforme CORIOLANO (2012) as variáveis exemplificadas na avaliação de segurança e eficácia pelas autoridades regulatórias, deve-se estar atento para a realidade de que o uso *off label* de medicamentos é frequente em populações especiais, como crianças e mulheres grávidas pelo fato de que os ensaios clínicos não são rotineiramente realizados nestas populações.

Pela sensibilidade e elevação importante dos riscos associados, afirma CARDOSO (2014), poucos estudos são realizados em pacientes pediátricos, não só porque é necessário o consentimento informado e autorização dos pais ou responsáveis legais das crianças, mas, principalmente, em razão de preocupações com a realização de ensaios clínicos nessa população vulnerável.

Em razão de riscos, segundo OSORIO-DE-CASTRO et al (2004), inerentes também não são conduzidos ensaios clínicos em mulheres grávidas, devido ao potencial para efeitos teratogênicos ao feto, o que, de um lado, gera temores por parte dos patrocinadores e, de outro lado, faltam voluntárias.

Em que pese todos estes fatores a incidir sobre a atividade profissional do médico prescritor de medicamento para uso *off label*, existem outros elementos que devem ser considerados e conhecidos.

Nesta quadra, não pode passar despercebida, por WEBBER (2011) o papel da indústria farmacêutica perante o uso *off label*. Embora a sua responsabilidade esteja, a princípio, diminuída, já que ela só pode ser responsabilizada por algum problema advindo da utilização do seu produto estritamente dentro das indicações aprovadas, há padrões éticos a serem seguidos pela mesma.

¹⁰Situação em que a fase pós mercado exerce significativo papel na avaliação do medicamento no que concerne à segurança e eficácia.

De início, CARVALHO (2016) diz que a prescrição *off label* não pode diminuir a disponibilidade da indústria farmacêutica em promover ensaios clínicos para novas indicações ou alterações das já existentes, porque é primado ético, inerente às atividades de quem lida com o valor vida, que seja mantido o rigor do processo de avaliação de segurança e eficácia em medicamentos, inclusive no que se refere a populações específicas não estudadas ordinariamente (crianças, gestantes, idosos, etc.) e a doenças negligenciadas.

Ainda quanto ao papel ético da indústria farmacêutica no campo do uso *off label*, PAULA (2010) relata o fato de que durante o desenvolvimento de um novo medicamento, o fármaco pode ser promessa para diversas indicações terapêuticas e as empresas escolhem uma ou duas condições para focalizar a investigação visando a facilitar a aprovação sanitária do produto, e, desta forma, aumentar a velocidade de entrada do medicamento no mercado.

Nestas condições, Andrade (2014), afirma que um medicamento pode ter uma indicação aprovada para ser um chamariz enquanto uma extensa campanha *off label* não é divulgada aos reguladores porque não foram desafiadas durante os ensaios clínicos.

O fato é que depois que um medicamento é aprovado para uma indicação chamariz, promoção aprovada e *off label* podem ocorrer concomitantemente.

No seu aspecto prático, segundo ESHER et al (2017), pode ocorrer que a estratégia da indústria farmacêutica seja utilizar de dois caminhos para a entrada do medicamento no mercado: um aprovado onde a indicação é realizada a partir de estudos utilizando as vias necessárias para aprovação regulamentar, ou, outro, estratégias de publicitação de conteúdos na literatura médica internacional, via publicações indexadas e científicas, que estimulam a prescrição *off label*. Isto é muito comum em pesquisas clínicas que ficam aquém do padrão necessário para a aprovação dos órgãos regulatórios, mas que são utilizadas para informar os médicos os resultados associados a indicações não autorizadas.

Além da questão ética crítica e evidente neste tipo de comportamento, impera repisar que indicações não aprovadas, mesmo que sedimentadas em evidências – justamente porque não foram analisadas e verificadas pelas autoridades sanitárias, podem ter segurança e eficácia duvidosas.

Diante deste fato, LIMA (2007), tem observado nos últimos anos é que podem ser encontradas situações nas quais as indústrias farmacêuticas vêm adotando estratégias de mercado com a finalidade de ampliar o consumo de seus produtos, confrontando (ou mesmo submetendo) os direitos fundamentais como o princípio da proteção e defesa a saúde e da dignidade da pessoa humana com a alavancagem de ganhos

Não se pode generalizar, é claro, como sendo está a conduta unânime – majoritária - na indústria farmacêutica, mas não se pode negar que muitas se aproveitam da prerrogativa médica de indicação *off label* de medicamento para desenvolverem estratégias que induzem o médico a prescrever para outros fins, onde a segurança e eficácia não foram confirmadas.

Há, ainda, a se observar, segundo CARVALHO (2016), como um dos problemas mais críticos do uso *off label* de medicamentos a vulneração das ações sanitárias de farmacovigilância, pela baixa notificação de eventos, e, deste modo, ocultam problemas de segurança relacionados aos medicamentos.

O que se disse até aqui acerca das consequências éticas que envolvem o uso *off label* de medicamentos, seja do ponto de vista do profissional médico ou da indústria farmacêutica, é apenas uma das faces da relação médico paciente, haja vista que, inobstante o tratamento dado pelo Conselho Federal de Medicina se pautar fundamentalmente pelo aspecto ético, há que se ter em conta a relação contratual entre as partes.

Quando se menciona o vínculo contratual entre médico e paciente em matéria de uso *off label* de medicamento não se está apontando qualquer guinada substancial nesta relação, mas apenas buscando contextualizar o conjunto de fatores que interagem nesta matéria.

Isso posto, e de modo concreto, pode-se dizer que há certa pacificidade no entendimento de que a prestação de cuidados médicos representa obrigação de meio e não de resultado, o que, em consonância com o ditame do Código de Ética Médica, coloca-a como uma obrigação de diligência e de cuidado, em que o médico não poderá ser responsabilizado acaso inexista a cura do doente.

Com efeito, não quer isto significar que o desiderato da intervenção médica - e, por conseguinte, do contrato médico – deixe de ser a cura do paciente, mas apenas que o escopo contratualmente assumido nestas situações não é senão a obrigação de tratamento, nos termos da qual o profissional de saúde se vincula a empregar todos os meios no sentido de atingir o melhor ‘resultado’ possível, com a máxima diligência e fazendo uso das melhores técnicas e dos mais atuais conhecimentos e recursos terapêuticos.

A caracterização da obrigação contratual médica, conforme o Conselho Federal de Medicina, tem como uma obrigação de meio decorre do fato pacífico de que a atividade médica comporta, invariavelmente, uma álea (aleatoriedade ou contingência), já que um conjunto de fatores imprevisíveis ou incontroláveis impossibilita o médico de assegurar ao paciente um resultado exato (CFM, 2012)

Pode haver, é claro, hipóteses na relação médico-paciente que descaracterizem este padrão de obrigação de meio, mas não parece ser este o caso da prescrição *off label*, uma vez que considerando a obrigação ética do profissional de saúde de fundamentar e dar suporte científico mínimo que justifique a via terapêutica não “*label*“, a presunção é que o médico tenha feito tal opção pela absoluta falta eficácia de outras alternativas terapêuticas autorizadas.

Desses fatores, éticos (do profissional médico e das empresas farmacêuticas) e contratuais (médico-paciente), extrai-se que a prerrogativa do médico em prescrever alternativa terapêutica não autorizada pela autoridade sanitária tem balizas e condicionantes.

Não basta, portanto, a alegação profissional de que inexistem alternativas (“*label*”) para os agravos do paciente, mas impera o cumprimento de certo roteiro para configuração do exercício ético e legítimo da prescrição *off label*.

Este roteiro está descrito pelo que se pontuou acima, ou seja, inexistência de alternativa terapêutica autorizada; evidências científicas que possam, em substituição à validação dos resultados dos ensaios clínicos pelas autoridades sanitárias, apontar um mínimo de consistência da via terapêutica indicada; convencimento do profissional de saúde de que a indicação *off label* é a que melhor atende ao paciente nas circunstâncias clínicas em que se encontra; haver consentimento livre e consciente do paciente; estar o profissional médico isento de qualquer interferência de *marketing* de laboratórios farmacêuticos; e, não intentar o profissional de saúde utilizar-se da condição do paciente para investigação ou avaliação de performance do medicamento fora dos protocolos e regras de atividade experimental. (Figueiredo et al, 2010)

De outro lado, ainda que aparentemente desobrigada, a indústria farmacêutica também exerce importante papel neste contexto, porque igualmente submetida a padrões éticos de conduta associados ao primado do valor vida e da saúde como dignificação da pessoa humana e não como objeto de comércio e lucro aprioristicamente

Neste sentido, o compromisso com as normas sanitárias que internacionalmente preveem a demonstração de segurança e eficácia como orientação maior para a disponibilização de medicamentos para consumo, e, por conseguinte, o compromisso também de condução dos ensaios clínicos correspondentes a novas indicações possíveis para medicamentos já aprovados, abstendo-se de práticas que possam induzir o uso *off label* são atitudes que se coadunam com a conduta ética esperada.

6.1.3 A aplicação do Decreto nº 8.077, de 2013

Conforme ilustrado no Quadro 1, em consulta ao sítio eletrônico da CONITEC é possível constatar a existência de 10 solicitações pendentes de autorização *off label* pela Anvisa. Conforme descrito, o próprio Ministério da Saúde, por meio da SCTIE, é o ente demandante da incorporação da indicação *off label* ao passo que todas essas solicitações se encontram pendentes de decisão por parte da Anvisa, ainda que tenham parecer emitido pela CONITEC. Este resultado é um indicativo de que o Decreto No 8077/13 não é plenamente aplicado.

A incompatibilidade do decreto de nº 8.077, de 2013, decorre da hierarquia das normas, cujo princípio básico é o da estruturação do ordenamento jurídico em diferentes níveis.

Para tanto, considerando o entendimento quanto a invalidade e ineficácia legal do Decreto de nº 8.077, de 2013, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 1976, para, autonomamente, definir competência para a Anvisa e criar faculdade não prevista na Lei em sentido estrito, parece aconselhável que seja indicada solução legal para que a saúde como bem maior e finalístico da República Federativa do Brasil seja garantida.

Quadro 1. Solicitação de incorporação de indicação off label no Sistema Único de Saúde

Tecnologia	Indicação (<i>Label</i>)	Solicitação (<i>Off Label</i>)	Justificativa	Demandante	Status
Everolimo	Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama C2 receptor hormonal D2 em combinação com um inibidor da C2 após terapia endócrina prévia; - Tumores neuroendócrinos avançados (NET) localizados no estômago e intestino, pulmão ou pâncreas; - Câncer avançado do(s) rim(ns) (Carcinoma avançado de Células Renais (CCR) cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR – TKI, quimioterápicos ou imunoterápicos; - Angiomiolipoma renal (um tumor do rim) associado ao Complexo da Esclerose Tuberosa (TSC) que não requeira cirurgia imediata (em pacientes acima de 18 anos); - Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, um tumor cerebral específico) associado ao Complexo da Esclerose tuberosa (TSC).	Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos de rejeição refratários no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes de pâncreas.	O transplante de pâncreas está indicado principalmente no tratamento da diabetes tipo I com insuficiência renal crônica associada. A terapia de imunossupressão é contínua para todos os pacientes transplantados de pâncreas. Os benefícios esperados da terapia de imunossupressão são evitar episódios de rejeição aguda e crônica, melhorar a sobrevida do enxerto, a sobrevida do paciente, melhorando assim a qualidade de vida. Nos protocolos antirejeição dos transplantes renais, todo este arsenal imunossupressor já se encontra disponível em ambiente hospitalar e ambulatorial e, já é utilizado nos transplantes conjuntos. Entretanto, para os transplantes de pâncreas isolados, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, estes não estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Estima-se que, dentre os cerca de 100 pacientes que são transplantados de pâncreas-rim (99 casos), pâncreas pós-rim (8 casos) e pâncreas isolado (15 casos), 10 a 20% por ano	Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS.	ANVISA

			poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.		
--	--	--	--	--	--

Tecnologia	Indicação (Label)	Solicitação (Off Label)	Justificativa	Demandante	Status
Everolimo	Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama C2 receptor hormonal D2 em combinação com um inibidor da C2 após terapia endócrina prévia; - Tumores neuroendócrinos avançados (NET) localizados no estômago e intestino, pulmão ou pâncreas; - Câncer avançado do(s) rim(ns) (Carcinoma avançado de Células Renais (CCR) cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR – TKI, quimioterápicos ou imunoterápicos; - Angiomolipoma renal (um tumor do rim) associado ao Complexo da Esclerose Tuberosa (TSC) que não requeira cirurgia imediata (em pacientes acima de 18 anos); - Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, um tumor cerebral específico) associado ao Complexo da Esclerose tuberosa (TSC).	Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos da doença do enxerto contra o hospedeiro, refratárias, no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas.	Os transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas salvam mais de 600 vidas por ano reembolsadas pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, SUS. Entretanto, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, apenas uma gama restrita de estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Quase a metade deles apresenta episódios de doença do enxerto contra o hospedeiro que pode não responder aos tratamentos disponíveis no nível ambulatorial pelo SUS. Estima-se que cerca de 300 transplantados por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas	Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS.	ANVISA

Tecnologia	Indicação (Label)	Solicitação (Off Label)	Justificativa	Demandante	Status
Micofenolato de mofetila	O micofenolato de mofetila é indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados e para o tratamento de rejeição que não esteja respondendo ao tratamento habitual em pacientes adultos que tenham recebido transplante de rins, coração ou fígado. O micofenolato de mofetila deve ser usado juntamente com a ciclosporina A e corticosteroides.	Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos da doença do enxerto contra o hospedeiro, refratárias, no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas.	Os transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas salvam mais de 600 vidas por ano reembolsadas pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, SUS. Entretanto, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, apenas uma gama restrita de estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Quase a metade deles apresenta episódios de doença do enxerto contra o hospedeiro que pode não responder aos tratamentos disponíveis no nível ambulatorial pelo SUS. Estima-se que cerca de 300 transplantados por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.	Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS.	ANVISA

Fonte: Elaboração própria a partir de informações disponíveis na página da Conitec.

Tecnologia	Indicação (Label)	Solicitação (Off Label)	Justificativa	Demandante	Status
Micofenolato de Sódio	Usado para prevenir a rejeição ao transplante renal. É usado juntamente com outros medicamentos contendo ciclosporina e corticoides.	Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos da doença do enxerto contra o hospedeiro, refratárias, no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas	Os transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas salvam mais de 600 vidas por ano reembolsadas pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, SUS. Entretanto, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, apenas uma gama restrita de estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Quase a metade deles apresenta episódios de doença do enxerto contra o hospedeiro que pode não responder aos tratamentos disponíveis no nível ambulatorial pelo SUS. Estima-se que cerca de 300 transplantados por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.	Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS.	ANVISA

Tecnologia	Indicação (<i>Label</i>)	Solicitação (<i>Off Label</i>)	Justificativa	Demandante	Status
Sirolimo	Indicado para prevenção da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais. Recomenda-se que seja utilizado inicialmente em regimes terapêuticos com a ciclosporina e corticosteroides para pacientes adultos e pediátricos acima de 13 anos de idade. Rapamune® também está indicado para tratamento de pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) em adultos acima de 18 anos de idade. A linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) é uma doença rara e progressiva, que basicamente afeta mulheres jovens no período fértil de sua vida. A doença é caracterizada por um crescimento anormal de um tipo especial de célula muscular que invade os tecidos pulmonares. Com o tempo, essas células causam a obstrução dos pulmões, levando a paciente à falta de ar e outros sintomas parecidos com os de outras doenças pulmonares.	Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos da doença do enxerto contra o hospedeiro, refratárias, no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes alogênicos de células tronco hematopoéticas.	Os transplantes alogênicos de células tronco hematopoéticas salvam mais de 600 vidas por ano reembolsadas pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, SUS. Entretanto, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, apenas uma gama restrita de estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Quase a metade deles apresenta episódios de doença do enxerto contra o hospedeiro que pode não responder aos tratamentos disponíveis no nível ambulatorial pelo SUS. Estima-se que cerca de 300 transplantados por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.	Secretaria de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde/SCTIE/MS.	ANVISA

Tecnologia	Indicação (Label)	Solicitação (Off Label)	Justificativa	Demandante	Status
Tacrolimo	Recomendado depois de você ser submetido a um transplante de rim ou fígado para evitar que o seu sistema imunológico rejeite o órgão transplantado. É recomendado que tacrolimo seja utilizado concomitantemente com corticosteroides	Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos da doença do enxerto contra o hospedeiro, refratárias, no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas	Os transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas salvam mais de 600 vidas por ano reembolsadas pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, SUS. Entretanto, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, apenas uma gama restrita de estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Quase a metade deles apresenta episódios de doença do enxerto contra o hospedeiro que pode não responder aos tratamentos disponíveis no nível ambulatorial pelo SUS. Estima-se que cerca de 300 transplantados por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.	Secretaria de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde/SCTIE/MS	ANVISA

Tecnologia	Indicação (Label)	Solicitação (Off Label)	Justificativa	Demandante	Status
Microfenolato de Sódio	Usado para prevenir a rejeição ao transplante renal. É usado juntamente com outros medicamentos contendo ciclosporina e corticoides.	Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos de rejeição refratários no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes de pâncreas.	O transplante de pâncreas está indicado principalmente no tratamento da diabetes tipo I com insuficiência renal crônica associada. A terapia de imunossupressão é contínua para todos os pacientes transplantados de pâncreas. Os benefícios esperados da terapia de imunossupressão são evitar episódios de rejeição aguda e crônica, melhorar a sobrevida do enxerto, a sobrevida do paciente, melhorando assim a qualidade de vida. Nos protocolos antirejeição dos transplantes renais, todo este arsenal imunossupressor já se encontra disponível em ambiente hospitalar e ambulatorial e, já é utilizado nos transplantes conjuntos. Entretanto, para os transplantes de pâncreas isolados, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, estes não estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Estima-se que, dentre os cerca de 100 pacientes que são transplantados de pâncreas-rim (99 casos), pâncreas pós-rim (8 casos) e pâncreas isolado (15 casos), 10 a 20% por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.	Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS.	ANVISA

Tecnologia	Indicação (Label)	Solicitação (Off Label)	Justificativa	Demandante	Status
Sirolimo	Indicado para prevenção da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais. Recomenda-se que seja utilizado inicialmente em regimes terapêuticos com a ciclosporina e corticosteroides para pacientes adultos e pediátricos acima de 13 anos de idade. Rapamune® também está indicado para tratamento de pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) em adultos acima de 18 anos de idade. A linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) é uma doença rara e progressiva, que basicamente afeta mulheres jovens no período fértil de sua vida. A doença é caracterizada por um crescimento anormal de um tipo especial de célula muscular que invade os tecidos pulmonares. Com o tempo, essas células causam a obstrução dos pulmões, levando a paciente à falta de ar e outros sintomas parecidos com os de outras doenças pulmonares.	Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos de rejeição refratários no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes de pâncreas	O transplante de pâncreas está indicado principalmente no tratamento da diabetes tipo I com insuficiência renal crônica associada. A terapia de imunossupressão é contínua para todos os pacientes transplantados de pâncreas. Os benefícios esperados da terapia de imunossupressão são evitar episódios de rejeição aguda e crônica, melhorar a sobrevida do enxerto, a sobrevida do paciente, melhorando assim a qualidade de vida. Nos protocolos antirejeição dos transplantes renais, todo este arsenal imunossupressor já se encontra disponível em ambiente hospitalar e ambulatorial e, já é utilizado nos transplantes conjuntos. Entretanto, para os transplantes de pâncreas isolados, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, estes não estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Estima-se que, dentre os cerca de 100 pacientes que são transplantados de pâncreas-rim (99 casos), pâncreas pós-rim (8 casos) e pâncreas isolado (15 casos), 10 a 20% por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.	Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS.	ANVISA

Tecnologia	Indicação (Label)	Solicitação (Off Label)	Justificativa	Demandante	Status
Tacrolimo	Recomendado depois de você ser submetido a um transplante de rim ou fígado para evitar que o seu sistema imunológico rejeite o órgão transplantado. É recomendado que tacrolimo seja utilizado concomitantemente com corticosteroides	Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos da doença do enxerto contra o hospedeiro, refratárias, no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas	Os transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas salvam mais de 600 vidas por ano reembolsadas pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, SUS. Entretanto, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, apenas uma gama restrita de estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Quase a metade deles apresenta episódios de doença do enxerto contra o hospedeiro que pode não responder aos tratamentos disponíveis no nível ambulatorial pelo SUS. Estima-se que cerca de 300 transplantados por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.	Secretaria de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde/SCTIE/MS	ANVISA

Tecnologia	Indicação (Label)	Solicitação (Off Label)	Justificativa	Demandante	Status
Microfenolato de mofetila	O micofenolato de mofetila é indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados e para o tratamento de rejeição que não esteja respondendo ao tratamento habitual em pacientes adultos que tenham recebido transplante de rins, coração ou fígado. O micofenolato de mofetila deve ser usado juntamente com a ciclosporina A e corticosteroides.	Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos de rejeição refratários no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes de pâncreas.	O transplante de pâncreas está indicado principalmente no tratamento da diabetes tipo I com insuficiência renal crônica associada. A terapia de imunossupressão é contínua para todos os pacientes transplantados de pâncreas. Os benefícios esperados da terapia de imunossupressão são evitar episódios de rejeição aguda e crônica, melhorar a sobrevida do enxerto, a sobrevida do paciente, melhorando assim a qualidade de vida. Nos protocolos antirejeição dos transplantes renais, todo este arsenal imunossupressor já se encontra disponível em ambiente hospitalar e ambulatorial e, já é utilizado nos transplantes conjuntos. Entretanto, para os transplantes de pâncreas isolados, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, estes não estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Estima-se que, dentre os cerca de 100 pacientes que são transplantados de pâncreas-rim (99 casos), pâncreas pós-rim (8 casos) e pâncreas isolado (15 casos), 10 a 20% por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.	Secretaria de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde/SCTIE/MS	ANVISA

Neste sentido vale a pena mencionar a manifestação do Órgão de Jurídico da Advocacia Geral da União – AGU em seu papel de responsável pela área consultiva da Anvisa, que na análise da situação concreta de solicitação de autorização do uso *off label* do medicamento AVASTIN apontou a incompatibilidade material e formal do Decreto de nº 8.077, de 2013, para abrir possibilidade de uso não autorizado.

A manifestação jurídica do Órgão consultivo da Anvisa interpretou a compatibilidade do art. 21, do Decreto em referência apenas com o art. 24, da Lei nº 6.360, de 1976, que prevê a hipótese de uso experimental, que, como se sabe, difere substancialmente de uso *off label*.

Em outras palavras, o art. 21, do Decreto de nº 8.077, de 2013, na qualidade de regramento infralegal, não está apto a criar competência para a Anvisa. Em consequência, a validade e eficácia do mesmo na ordem jurídica só é possível quando compatibilizado com o art. 24, da Lei nº 6.360, de 1976, norma, inclusive, que o citado Decreto regulamenta, e, portanto, que funciona como seu engate lógico e fundamento de validade.

Note-se que a aprovação do uso do medicamento AVASTIN para indicação não constante da sua bula se deu por intermédio da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC de nº 111, de 2016, mas sem caracterização de situação *off label* e com limitação temporal compatível com o uso experimental previsto no art. 24, da Lei nº 6.360, de 1976.

Daí porque se propõe como resultado concreto deste trabalho a elaboração de proposta de projeto de lei que venha a inserir na ordem jurídica a possibilidade de uso *off label* sem que seja desnaturado em sua totalidade tal “instituto”, seja na saúde pública e seja na saúde privada.

6.2 Trajetória do uso *off label* de medicamentos no Brasil

Como já se pontuou alhures neste trabalho, não existe norma específica e objetiva para regramento geral e uniforme do *off label* no país.

Há, portanto, construção do entendimento da figura do *off label* a partir de marcos legais, de fonte primária e secundária, que regulam o princípio sanitário (registro) e o exercício profissional (CFM).

No geral as normas primárias, programáticas ou sanitárias, são aplicáveis tanto no âmbito público quanto na saúde suplementar (privada).

Neste sentido, na linha do tempo legal há o encontro para a esfera pública e privada de regras gerais, tais como: Lei nº 6.360, de 1976; Lei nº 6.437, de 1977; Lei nº 8.080, de 1990; e, Lei nº 9.782, de 1999.

Nos citados diplomas legais constam as regras de organização do sistema público e do sistema complementar e suplementar (privado), bem assim o regramento, requisitos e condições gerais do sistema de vigilância sanitária no que tange a medicamentos (regra geral do registro).

As Figuras 1 e 2, que detalham a linha do tempo, têm, entretanto, especificidades em razão das lógicas pertinentes ao sistema público e suplementar.

É claro que, como já se pontuou anterior, a discussão premente quanto ao *off label*, no Brasil e no mundo, assenta-se mais no financiamento do que na tentativa de regulação em si.

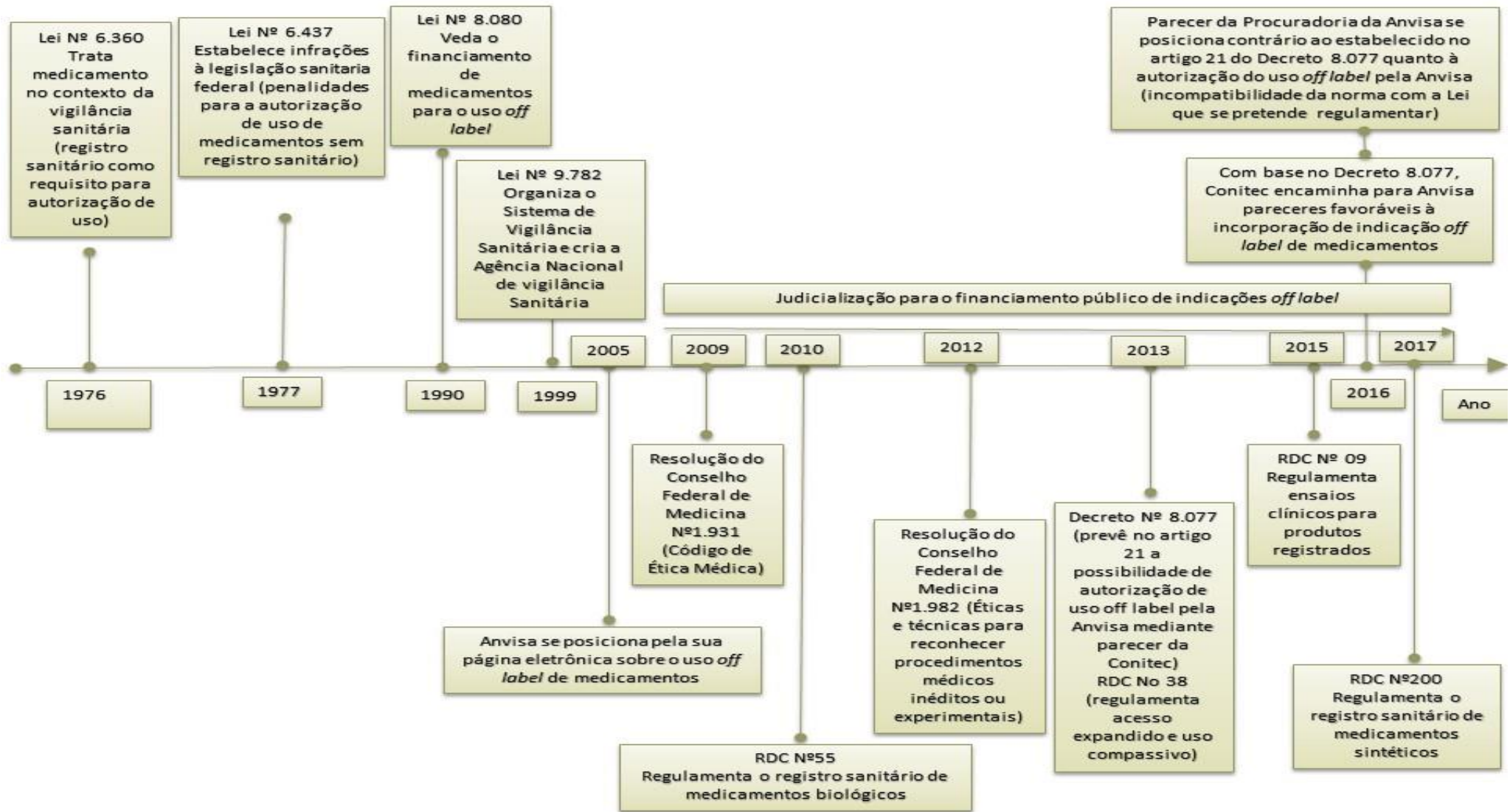
Neste sentido, o sistema público tem a influência da matriz organizativa do SUS (Lei nº 8.080, de 1990) para a definição do financiamento de medicamentos, de maneira que qualquer incorporação demanda a tramitação pelos canais e instâncias administrativas próprias e com delegação legal de decisão.

Já o sistema suplementar de saúde (privado) tem fincas fundamentalmente na relação consumerista (Lei nº 8.078, de 1990).

Em complementariedade normativa existem, de um lado e de outro, regras sanitárias e de regulação profissional, de fonte secundária, que definem e impactam as resoluções e o acesso a medicamentos *off label*, especialmente pela via da judicialização.

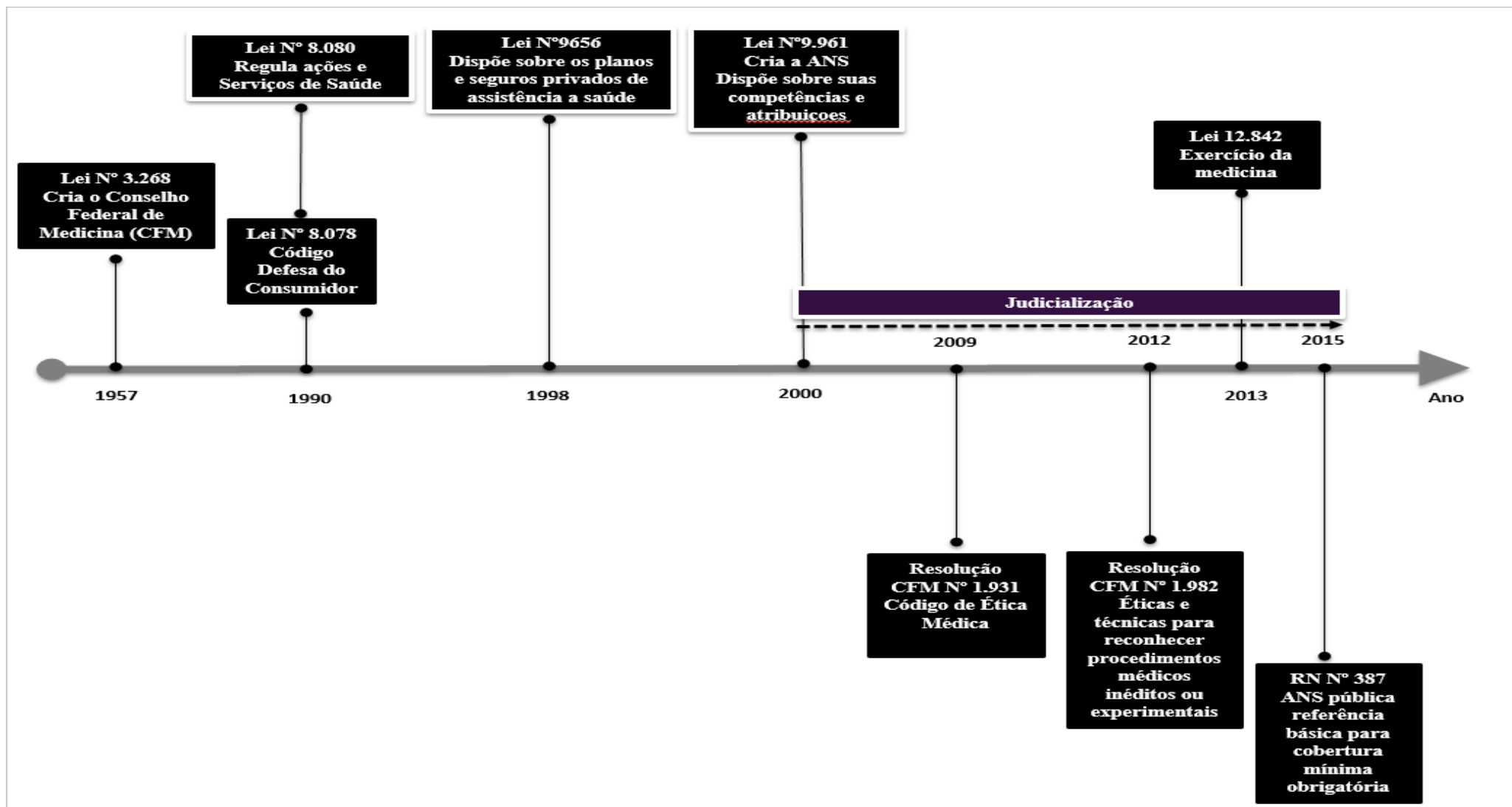
As Figuras 1 e 2 visam, assim, a trazer e demonstrar, em linha temporal, os marcos legais dos sistemas de saúde (público e suplementar), de modo a permitir a sua compreensão histórica na saúde brasileira no que se refere ao uso *off label* de medicamentos.

Figura 1. Linha do tempo do marco regulatório relacionado ao uso *off label* de medicamentos no contexto do Sistema Único de Saúde.



Fonte: Elaboração própria a partir do levantamento realizado.

Figura 2. Linha do tempo do marco regulatório relacionado ao uso off label de medicamentos no contexto da Saúde Suplementar.



Fonte: Elaboração própria a partir do levantamento realizado.

6.3 O uso *off label* de medicamentos em outros países

O fato das empresas não se interessarem em conduzir ensaios clínicos para determinada indicação terapêutica, como preconizado pela legislação nacional e internacional, torna-se um impeditivo à submissão ao órgão regulador de solicitação de inclusão dessa indicação no texto de bula do medicamento. Por outro lado, há que se refletir sobre as razões que levariam uma empresa farmacêutica fazer vultosos investimentos em ensaios clínicos randomizados, controlados para descobrir se uma droga contra o câncer funcionaria em artrite reumatoide, por exemplo, se essa mesma empresa poderia promover o seu produto para essa indicação com base em evidências preliminares, inclusive porque os resultados de um ensaio clínico completo poderiam falhar na demonstração de eficácia desse medicamento.

Não obstante tratar-se de tema amplamente discutido em todo o mundo, o fato é que as principais autoridades regulatórias internacionais não adotam regulamentos específicos sobre o uso *off label* de medicamentos. Isto não significa que tenham estratégias para acompanhamento e um certo grau de controle, ainda que de modo indireto. Uma destas estratégias é a que se desenvolve no campo das ações de comunicação e/ou orientação à população (Anexo C - Portal Anvisa).

Neste sentido, identificou-se na literatura, que alguns países possuem instrumentos legais que, como a Lei nº 6.360/76, limitam ou proíbem a propaganda ou promoção do uso de indicações não aprovadas em texto de bula.

O controle da propaganda de medicamentos no Brasil é tratada pela Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 96/2008 (ANVISA, 2008), que “Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos”. Este instrumento regula a propaganda aos prescritores, determinando que as referências bibliográficas utilizadas como apoio às afirmações estejam disponíveis para consulta em Serviços de Atendimento ao Cliente dos produtores, e que estas informações sejam originadas de publicações científicas, com nível de evidência I e II. Quanto à promoção formal em peças publicitárias dos usos e indicações *off label*, estes não são permitidos, uma vez que a propaganda deve se ater às informações aprovadas pela Anvisa.

Entretanto, a brecha para divulgação se abre na possibilidade de distribuição de artigos científicos, livros técnicos publicados, revistas científicas e outras publicações utilizadas para atualização profissional, conforme a Instrução Normativa nº 5 de 20 de Maio de 2009 (ANVISA, 2009). Nesta seara é que se veicula a promoção de produtos para indicações *off*

label, uma vez que, nesta condição, caracteriza-se como disseminação de informação e não é vedada pela legislação brasileira atual.

Em outros países a situação geral também tem, basicamente, o mesmo perfil e orientação da legislação brasileira, dado que, como já pontuado, não se regula o *off label* em si mas apenas os contornos do ato médico que se define pelo mesmo.

A guisa de exemplificação utiliza-se como paralelo os Estados Unidos da América, cuja regulação sanitária de medicamentos está a cargo do FDA e que se constitui referência internacional na sua área de atuação.

Na linha de buscar paralelismo com outra autoridade regulatória com bastante evidência e peso internacional, também se utiliza dados do EMA, mais especificamente de dois países que estão sob a influência do mesmo, que são a Itália e a França. A opção regional pelas autoridades sanitárias destes países se dá porque têm protagonismo em face das demais autoridades européias, de modo que trazem maiores elementos para o presente trabalho.

A exemplo da maioria dos países pesquisados, os Estados Unidos adotam iniciativas voltadas à orientação e esclarecimentos sobre o uso *off label* e medidas que viabilizam o acesso às informações e dados científicos específicos sobre determinada indicação *off label*, por parte de qualquer cidadão americano. O Código Federal de Regulação (CFR) dos Estados Unidos trata da disseminação de informações sobre indicações não aprovadas referentes a medicamentos biológicos e produtos para saúde comercializados (Título 21, Capítulo I, Subcapítulo A Parte 99). As informações são dirigidas ou oferecidas a profissionais de saúde, agências de saúde, agência de governo federal ou estadual. As informações poderão ser fornecidas pelo fabricante – desde que seja de um medicamento aprovado pelo FDA – artigos revisados por especialistas qualificados e que demonstrem a segurança e eficácia do fármaco. Todas as evidências favoráveis e desfavoráveis devem fazer parte do conjunto de artigos a ser avaliado, cujos estudos devem ter sido conduzidos pelo fabricante do medicamento (U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2015).

No Brasil e nos EUA os órgãos de vigilância sanitária de produtos não têm competência legal para intervir na prática médica em si e não podem restringir a prescrição.

A legislação americana *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FD&C Act), assim como a legislação brasileira, proíbe que as empresas introduzam no mercado novos medicamentos e produtos para saúde para qualquer uso não aprovado pelo FDA. O FD&C Act estabelece que cada nova indicação deve ser aprovada pelo FDA com base em ensaios clínicos controlados (U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2015).

Preocupado com os riscos a que submete o público em geral quando do uso de medicamentos que não tiveram sua aprovação pelo órgão regulador, com base em ensaios clínicos controlados, o centro de pesquisa e avaliação de medicamentos (CDER) da FDA publicou *draft* de um guia contendo orientações aos fabricantes e seus representantes sobre a distribuição/divulgação de artigos, jornais ou textos científicos ou publicações médicas e científicas que discutem o uso de indicações não aprovadas pelo FDA de medicamentos aprovados para entidades de saúde (hospitais, organizações médicas, farmácias, planos de saúde, seguros de saúde e agências federais e estaduais de saúde. (U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2014)

Qualquer cidadão poderá solicitar informações sobre evidências que demonstrem segurança e eficácia do medicamento diretamente ao FDA, por intermédio dos canais de acesso público, que por sua vez encaminhará a solicitação ao fabricante. Os critérios definidos no referido guia têm o objetivo de disciplinar a disseminação de informações que são importantes para sociedade sobre o uso da indicação não aprovada, mas sem caracterizar estímulo, promoção, indução ou propaganda, não constituindo uma violação da lei para o uso *off label*. Uma das condições definidas é que o fabricante que dissemina tais evidências procure o FDA para a aprovação da indicação relacionada (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2009).

Na Itália, a Lei nº 648/1996 é o principal instrumento legal que trata do uso *off label* de medicamentos. Essa lei estabelece que na ausência de uma alternativa terapêutica válida, o Serviço Nacional de Saúde poderá reembolsar pelo uso de medicamentos inovadores que: tenham sido aprovados em outros estados membros da Europa, mas não na Itália; que ainda não tenham sido autorizados pela agência italiana, mas estão sendo estudados em ensaios clínicos; e, fármacos para serem utilizados para uma indicação diferente daquela aprovada. A agência farmacêutica italiana (Agência Italiana del Farmaco "AIFA") mantém e atualiza periodicamente uma lista de todos os medicamentos que podem ser reembolsados pelo Serviço Nacional de Saúde, a chamada "*Lista 648*". Por força da referida legislação, os profissionais de saúde podem prescrever medicamentos incluídos nessa lista para uso *off label* e obter o reembolso do Serviço Nacional de Saúde. Esta legislação é peculiar para o sistema italiano, bem como para outros países em que o uso *off label* é permitido mas não reembolsado.

A possibilidade de obter o reembolso de medicamentos está sujeita à sua inclusão na lista 648, após avaliação da agência regulatória italiana (AIFA) quanto ao custo e efetividade acessibilidade e adequação. Além disso, o uso *off label* deve ser reconhecido pela comunidade

científica, e deve estar em consonância com pesquisas italianas e internacionais. Por último, a AIFA poderá adotar medidas adequadas de monitoramento para garantir a segurança dos pacientes, e assim poder atuar independentemente da empresa. Importante ressaltar que com base na legislação italiana, permite-se o reembolso de um medicamento *off label*, mesmo se já existir alternativa terapêutica mas que essa alternativa tenha um preço maior, explicitando assim um critério custo-efetividade.

Na França, em 08 de agosto de 2014, houve uma modificação na Lei de Financiamento da Seguridade Social (2014-892), acerca dos critérios para autorização de uso de indicação não aprovada formalmente (Artigo L5121-12-1 do Código de Saúde Pública). Até então a Lei francesa só permitia a prescrição para uso *off label* nos casos de grave risco à saúde e para evitar que os altos custos pudessem impactar significativamente nas despesas da seguridade social. A partir dessa modificação, mesmo existindo uma alternativa de medicamento com indicação de interesse aprovada “*on label*”, por razões econômicas, pode-se autorizar o uso *off label* da mesma indicação para outro medicamento. De acordo com a Lei anterior, o uso *off label* era autorizado temporariamente enquanto se conduzia os ensaios clínicos para aprovação da indicação pela agência reguladora. Entretanto, antes da modificação da Lei, com o objetivo de reduzir custos com seguro saúde o governo francês vinha tentando prorrogar as autorizações de uso *off label* de medicamentos. Ainda como preconizado pela Lei anterior, o uso *off label* só poderia ser autorizado até a aprovação da indicação pela autoridade regulatória.

Tal autorização é feita pela Agência de Segurança Nacional para Medicamentos e Produtos para Saúde da França (*National Security Agency for Medicines and Health Products* - ANSM) com base na avaliação de risco-benefício. A ANSM estabelece critérios para prescrição e monitoramento dos pacientes que estão utilizando tais indicações (Artigos R5121-76-1 do Código de Saúde Pública).

O que se observa, portanto, é que em vários países os órgãos de vigilância sanitária de produtos não têm competência legal para intervir na prática médica em si e não podem restringir a prescrição *off label* para além das ações educativas. Dentro do processo regulatório, a indicação de uso é um desfecho a partir do qual se determina segurança e eficácia mínimas para comercialização, mas não é fator restritivo prático, o que não exime os profissionais de ações legais por responsabilidade civil. As ações públicas para restringir o uso *off label* são mais frequentes no controle à divulgação e incentivo desse tipo de uso à comunidade médica. O uso

“*off label*” é uma conta de risco-benefício feito pelo clínico assistente e que tem prós e contras descritos na literatura.

Verificando o disposto no Decreto nº 8.077/2013, a legislação brasileira ainda carece de maior observação e posterior desenvolvimento. Tal questionamento impõe uma relativização das discussões sobre o uso das indicações pretendidas como um dos critérios para adoção de medicamentos em políticas públicas, ressarcimento do custo de medicamentos e produtos para saúde por seguros, dentre outros, contribuindo para novas formulações críticas e éticas (NOBRE, 2013).

Prescrição *off label* tem a ver também com incorporação de tecnologia e protocolos custeados pelo sistema de saúde, que precisa estabelecer critérios claros para acesso e pagamento. Em países como os EUA, o pagamento de medicamentos e correlatos prescritos “*off label*” se encontra previsto nos programas *Medicare* e *Medicaid*, e pelas legislações de diversos estados norte-americanos, que estabelecem regras próprias para custeio de produtos nesta categoria por seguros de saúde. A racionalidade não passa pelo acesso a medicamentos como um direito social, mas como uma responsabilidade securitária, parte intrínseca da prestação de saúde como um contrato (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2014).

Por outro lado, associações médicas mostram uma tendência de aceitar o uso *off label* como uma prática necessária, incorporada em protocolos e diretrizes, representando consenso de especialistas de diversas áreas sobre procedimentos terapêuticos recomendáveis para condições determinadas, não esgotando as possibilidades de tratamento àquelas descritas, mas sim sugerindo-as como as melhores estabelecidas. Entretanto, o sistema de análise, tanto pelas comissões de inclusão em listas governamentais, quanto em protocolos de sociedades de especialistas, se baseia fortemente em análise de literatura publicada em periódicos com corpo editorial independente e com revisão por pares (peer-reviewed), o que não isenta ambos os lados de introduzir um viés do qual este sistema não está imune. (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2014).

Como demonstrado anteriormente, as formas de controle utilizadas no Brasil pela Anvisa, a partir de 1999, assemelham-se em vários aspectos às utilizadas pelo FDA nos EUA. As semelhanças residem na necessidade de se confiar nos estudos pós-comercialização, na estruturação de meios de controle sobre a promoção de medicamentos, inclusive para os prescritores, e na necessidade contínua de aperfeiçoar os métodos para aprovação de produtos para comercialização. Até o presente momento, as indicações de uso se caracterizam como um

desfecho a partir do qual se avalia a segurança de produtos para a saúde, e a não inocuidade do produto, propiciando a liberação para consumo, mas não limitando ao consumo para a indicação inicial usada como parâmetro no registro. Isto indica que as limitações do processo de registro, tais como impossibilidade de testar adequadamente todas as indicações possíveis de determinado produto antes do registro inicial e de assumir os riscos de não tratamento, tornam a prescrição *off label* uma derivação lógica do atual modelo de vigilância sanitária de produtos e mesmo necessária (NOBRE, 2013).

Do ponto de vista dos requisitos regulatórios para aprovação de medicamentos novos e novas indicações, observa-se que cada vez mais esses requisitos estão internacionalmente harmonizados. No Brasil, quando uma empresa verifica que determinado medicamento poderá ser promissor para uma ou mais indicações terapêuticas, caso tenha interesse em registrá-los, deverá submeter à Anvisa pedido de anuência para se iniciar os ensaios clínicos através do Dossiê de Desenvolvimento Clínico (DDCM). Com isso a agência exige que a empresa comprove que o medicamento a ser testado seja razoavelmente seguro em seres humanos, que haverá proteção adequada aos participantes do estudo e que os ensaios clínicos são adequadamente desenhados para permitir avaliar a segurança e eficácia do medicamento naquelas indicações pretendidas. Uma vez concluídos os ensaios clínicos, e sendo seus resultados suficientes para suportar as indicações propostas, a empresa poderá submeter à agência o pedido de registro do medicamento, conforme preconizado pela Lei nº 6.360/1976, Resolução RDC N ° 200/2017 e outros atos normativos complementares. Do mesmo modo, caso a empresa tenha interesse em incluir uma nova indicação no texto de bula de um medicamento já aprovado, deverá conduzir ensaios clínicos de Fases II e III para a indicação que se pretende incluir, como descrito na Resolução RDC nº 48/2009.

O quadro 2 apresenta uma síntese da análise dos três países selecionados em relação ao Brasil conforme categorias específicas:

Quadro 2. Regulação sobre o uso *off label* de medicamentos nos Estados Unidos, França, Itália e Brasil

Categorias	Estados Unidos	França	Itália	Brasil
Regulação sanitária	Proíbe que as empresas introduzam no mercado novos medicamentos e produtos para saúde para qualquer uso não aprovado pelo FDA (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act - FD&C Act)	A autorização é feita pela Agência de Segurança Nacional para Medicamentos e Produtos para Saúde da França com base na avaliação de risco-benefício. (National Security Agency for Medicines and Health Products - ANSM) A ANSM estabelece critérios para prescrição e monitoramento dos pacientes que estão utilizando tais indicações (Artigos R5121-76-1 do Código de Saúde Pública)	A AIFA poderá adotar medidas adequadas de monitoramento para garantir a segurança dos pacientes, e assim poder atuar independentemente da empresa.	Previsão de utilização <i>off label</i> a partir da atuação sucessiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS – CONITEC/MS e da ANVISA, consoante disposto em seu art. 21, como segue: “ Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - Conitec, a Anvisa poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela Conitec as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação.” (Decreto de nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976)

Categorias	Estados Unidos	França	Itália	Brasil
Financiamento público	O pagamento de medicamentos e correlatos prescritos “ <i>off label</i> ” se encontra previsto nos programas <i>Medicare</i> e <i>Medicaid</i> , e pelas legislações de diversos estados norte-americanos, que estabelecem regras próprias para custeio de produtos nesta categoria por seguros de saúde.	Lei de Financiamento da Seguridade Social (Lei 892/2014) incorporou mudanças acerca dos critérios para autorização de uso de indicação não aprovada formalmente (Artigo L5121-12-1 do Código de Saúde Pública). Mesmo existindo uma alternativa de medicamento com indicação de interesse aprovada “on label”, por razões econômicas, pode-se autorizar o uso <i>off label</i> da mesma indicação para outro medicamento.	Na ausência de uma alternativa terapêutica válida, o Serviço Nacional de Saúde poderá reembolsar pelo uso de medicamentos inovadores, entre outros, fármacos para serem utilizados para uma indicação diferente daquela aprovada. Os profissionais de saúde podem prescrever medicamentos incluídos na “lista 648” para uso <i>off label</i> e obter o reembolso do Serviço Nacional de Saúde. (Lei nº 648/1996) Além disso, o uso <i>off label</i> deve ser reconhecido pela comunidade científica, e deve estar em consonância com pesquisas italianas e internacionais. Permite-se o reembolso de um medicamento <i>off label</i> , mesmo se já existir alternativa terapêutica mas que essa alternativa tenha um preço maior, explicitando assim um critério custo-efetividade.	Artigo 19T – São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS: I – o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.” (Lei 8.080/1990, modificada pela Lei 12.401/11)
Cobertura pelo plano de saúde privado	Não encontrado	Não encontrado	Não encontrado	Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998. RN de nº 387/2015 da Agência Nacional de Saúde Suplementar artigo 20

Categorias	Estados Unidos	França	Itália	Brasil
Propaganda para indicação <i>off label</i> ou formas de difusão da informação sobre indicações <i>off label</i>	O Código Federal de Regulação trata da disseminação de informações sobre indicações não aprovadas referentes a medicamentos biológicos e produtos para saúde comercializados. As informações são dirigidas ou oferecidas a profissionais de saúde, agências de saúde, agência de governo federal ou estadual. As informações poderão ser fornecidas pelo fabricante – desde que seja de um medicamento aprovado pelo FDA – artigos revisados por especialistas qualificados e que demonstrem a segurança e eficácia do fármaco. Todas as evidências favoráveis e desfavoráveis devem fazer parte do conjunto de artigos a ser avaliado, cujos estudos devem ter sido conduzidos pelo fabricante do medicamento (Título 21, Capítulo I, Subcapítulo A Parte 99)	Não encontrado	Não encontrado	<p>Limita ou proíbe a propaganda ou promoção do uso de indicações não aprovadas em texto de bula <i>off label</i> (Lei nº 6.360/76).</p> <p>Segundo a Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 96/2008, que “Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos”, a promoção formal em peças publicitárias dos usos e indicações <i>off label</i>, estes não são permitidos, uma vez que a propaganda deve se ater às informações aprovadas pela Anvisa.</p> <p>A promoção de produtos para indicações <i>off label</i>, feita criteriosamente, se caracteriza como disseminação de informação e não é vedada pela legislação brasileira atual (Instrução Normativa nº 5 de 20 de Maio de 2009).</p>

Fonte: Elaboração própria a partir do levantamento realizado.

6.4 Proposta de Projeto de Lei e justificativas

Visa-se trabalhar com duas propostas concretadas, uma para o Sistema Único de Saúde – SUS, e, outra, para a Saúde Suplementar. Dessa forma, detalha-se no Apêndice C uma proposta de Projeto de Lei, no esforço de responder às lacunas normativas identificadas no levantamento realizado no presente trabalho.

No âmbito público, a intenção é propor emenda aditiva à Lei nº 8.080, de 1990, no sentido de ser permitida a inclusão de medicamento de uso *off label* dentre os passíveis de dispensação, pagamento, ressarcimento ou reembolso pelo SUS, segundo condições a serem previstas na própria norma a ser proposta, mediante atuação exclusiva do Ministério da Saúde, com o assessoramento da Comissão Nacional de Internalização de Tecnologias do SUS – CONITEC, sem, portanto, a necessidade de participação do ente sanitário.

Já no que concerne à esfera privada da saúde, intenta-se propor alteração, também aditiva, à Lei 9656, de 1998, estendendo a cobertura dos planos e seguros de saúde para o uso *off label*, também mediante condições a serem previstas no edito a ser apresentado, e com confirmação do ato médico, fundamentado e justificado técnica e cientificamente, como o fator decisório exclusivo para a definição de tal uso.

6.4.1 Justificativas para as medidas legais a serem propostas

Como é sabido, a regra sanitária geral é de que todo e qualquer medicamento ou produto submetido à Vigilância Sanitária (“... *drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, definidos na Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, ...* “ – art. 1º, da Lei 6.360, de 1976) somente pode ser importado, industrializado e exposto à venda ou entregue ao consumo após registrado na Anvisa (art. 12, também da Lei nº 6.360, de 1976).

As condições e requisitos para o registro de medicamentos no Brasil são regidas pela RDC de nº 200, de 2017, para medicamentos de base sintética, e, RDC de nº 55, de 2010, para produtos biológicos.

Neste sentido, para o registro devem ser seguidas as condições e requisitos estipulados nas normas sanitárias acima citadas, de modo a comprovar a segurança e eficácia dos medicamentos, e, por conseguinte, autorizar a dispensação dos mesmos para consumo.

Considerando que o norte necessário e indefectível da Vigilância Sanitária é a proteção da saúde pela mensuração do risco sanitário existente nos produtos e serviços disponibilizados

para consumo, é inconcusso que o registro de um medicamento, independentemente da categoria e da classe terapêutica, deve demonstrar segurança e eficácia.

Assim, a atuação do ente sanitário é de avaliar e mensurar o risco sanitário dos medicamentos submetidos para registro e certificar-se de que são seguros e eficazes.

O registro é, portanto, o reconhecimento pela autoridade sanitária de que as provas produzidas quanto a segurança e eficácia de um medicamento são suficientes para eliminar ou minimizar o risco sanitário do respectivo consumo.

Neste sentido PEDRO et al (2018) quando afirma: “ Em todo mundo, o registro de medicamentos é uma ferramenta regulatória utilizada pelas autoridades sanitárias na avaliação da qualidade, eficácia e segurança dos produtos candidatos à comercialização ou consumo. O registro inicial de medicamentos e suas revalidações propiciam a qualidade dos produtos que estão no mercado e visam proteger a saúde individual e coletiva frente aos riscos associados a esses produtos, ao mesmo tempo em que garantem uma utilização mais racional dos recursos”.(pág. 13)

Logo, o registro é o limite e parâmetro de uso do medicamento (bula – *label*).

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS no momento posterior ao ato administrativo de registro pelo ente federal (Anvisa) passa a monitorar o uso dos medicamentos mediante ações de fármaco-vigilância (também realizadas pelos próprios produtores) para acompanhamento de efeitos adversos e outras intercorrências durante o respectivo consumo.

Estas ações pós mercado, entretanto, não são aptas para qualquer alteração pós registro relacionadas, por exemplo, a indicação terapêutica ou nova via de administração, que são situações que caracterizam o uso *off label* de medicamentos.

Depois, é preciso observar que qualquer iniciativa e legitimidade para alterações pós registro é do próprio titular do registro sanitário.

Sucedem, todavia, que em muitos casos as empresas titulares de registro sanitários além das ações obrigatórias de fármaco-vigilância continuam fazendo estudos e testes em seus produtos novos e/ou inovadores, na intenção de alteração do registro ou não, segundo a estratégia comercial de cada uma.

Estes estudos ou testes conduzidos pelos titulares de registro não têm muitas vezes o compromisso estrito de observância das normas sanitárias (no caso do Brasil a RDC de nº 9, de 2014), já que não intencionam alteração pós registro, o que, todavia, não retira valor ou consistência técnico-científica dos mesmos.

Muitos dos estudos e testes conduzidos os pós registro sem intenção de alteração do mesmo são disponibilizados por importantes publicações científicas ou outros meios de divulgação científica.

Estes estudos podem emprestar importante suporte e convencimento técnico-científico aos profissionais médicos quanto ao uso *off label* de medicamentos, demonstrando eficácia e resultados positivos para indicações distintas das autorizadas na bula pelo registro sanitário.

Como se disse acima, muitas vezes por estratégia comercial as empresas farmacêuticas não têm interesse em alterar seus registros sanitários, podendo ser citados exemplificativamente entre os fatores que influenciam as estratégias adotadas os que se seguem: o custo de um estudo clínico conduzido sob o rigor estrito das regras sanitárias para os fins de alteração pós-registro; a não extensão de prazo de proteção de dados dos novos testes no caso do Brasil; a existência de registro já em outros países para novas indicações terapêuticas além das constantes do registro sanitário no Brasil etc.

Esta realidade e circunstância tem significativo impacto na prática médica (e o uso *off label* é ato estritamente médico), inclusive porque ao médico é dada a determinação ética de buscar e aplicar todos os meios disponíveis e conhecidos para proteção e salvaguarda da saúde de seu paciente, de sorte que amparado por estudos e testes, ainda que não utilizados para pós-registro e sem todos as etapas de um estudo clínico (RDC de nº 9, de 2014), pode o profissional da saúde encontrar justificativas e fundamentos técnicos-científicos para optar e sugerir por determinado tipo de tratamento *off label*.

Como a regra geral sanitária é a do prévio registro, mediante avaliação de segurança e eficácia dos medicamentos, parece exorbitar da esfera do Órgão Sanitária a manifestação em situações onde os limites e parâmetros dos registros não são os condutores da opção terapêutica médica, bem assim quando não há interesse do titular do registro em aportar estudos clínicos realizados em conformidade com a norma sanitária específica.

Se parece desarrazoada a manifestação do órgão sanitário sem as comprovações técnicas-científicas produzidas sob as normas estritas de avaliação de segurança e eficácia, não há como negar que a vida, como bem maior valorado pela sociedade, deve ter toda a proteção e cuidado, sendo certo se concluir que a utilização *off label* de medicamentos quando amparada em fundamentos e justificativas técnico-científicas razoáveis pode ser socialmente aceita e garantida como alternativa terapêutica.

Na esfera pública – SUS - o Decreto de nº 8.077, de 2013, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 1976, traz a previsão de utilização *off label* a partir da atuação sucessiva da Comissão

Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS – CONITEC/MS e da ANVISA, consoante disposto em seu art. 21, como segue:

“Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - Conitec, a Anvisa poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela Conitec as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação.”

Mas existem robustas dúvidas quanto a legalidade desta previsão por se tratar de disposição não compatível com a norma de hierarquia superior, salvo na hipótese do uso experimental previsto no art. 24, da Lei nº 6.360, de 1976, que, como se sabe, não caracteriza hipótese de uso *off label*.

Assim, em face desta dúvida quanto a validade e eficácia jurídica da disposição do Decreto acima citada, que vem impedindo a aplicação do dispositivo, a alternativa de se inserir na própria norma legal de fonte primária (no caso a Lei nº 8.080, de 1990), tal previsão é o caminho seguro e escoimado de qualquer dúvida jurídica quanto a possibilidade de utilização do uso *off label* de medicamento em determinadas situações e sob certas condições.

Além do aspecto concernente à validade e eficácia do art. 21, do Decreto de nº 8.077, de 2013, tem significativa relevância e impacto para o Sistema Único de Saúde o fenômeno da judicialização.

Mais uma vez vale conferir Nobre et al (2018), como segue: “Por outro lado, a legislação brasileira também impede a aquisição, dispensa e financiamento de medicamentos não registrados em todos os níveis do sistema público de saúde, exceto nos casos previstos por lei” (pag. 13).

Mesmo assim, o fenômeno crescente da judicialização de procedimentos propedêuticos ou terapêuticos tem levado a demandas judiciais e à compra de medicamentos sem registro sanitário no país, por vezes sem benefícios comprovados e pondo em risco a saúde dos pacientes que os recebem.

Depois, diga-se que a ideia de se propor a atuação exclusiva do Ministério da Saúde, com o assessoramento da CONITEC, como definidora técnico-científica da possibilidade de uso *off label* tem o condão de não impor ao Órgão Sanitário a atuação fora das regras do registro, como já repisado, mas também decorre da própria natureza e processo de trabalho utilizado pela mencionada Comissão, que labora justamente com estudos e testes pós registro para

fundamentar e justificar as evidências científicas das suas manifestações favoráveis às inclusões de produtos no SUS (art. 19-Q, § 2º , I, da Lei nº 8.080, de 1990) pelo Ministério da Saúde.

Logo, a intenção é propor a redação de artigo que excepcione a previsão do disposto no art. 19-T, inciso I, da Lei nº 8.080, de 1990, que trata do uso não autorizado pela ANVISA, de modo a permitir a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamentos em uso não autorizado na bula quando houver reconhecimento pelo Ministério da Saúde de eficácia, acurácia, efetividade e segurança do medicamento com base em estudos e testes técnico-científicos robustos.

Na esfera privada, por seu turno, a Lei nº 9.656, de 1998, impõe restrições ao fornecimento, pagamento, ressarcimento ou reembolso de medicamentos *off label*, mas há vasto reconhecimento jurisprudencial de tal obrigação em decorrência dos princípios e regras do direito consumerista.

Mais uma vez aqui deve ser considerado o bem vida e a sua proteção pela via da promoção à saúde como valor socialmente importante e protegido, de maneira que inserir esta obrigação na norma que disciplina as relações entre operadoras e seguradoras de planos e seguros de saúde é fundamental e necessário.

No caso da saúde suplementar, tendo em conta que inexiste órgão técnico equivalente à CONITEC, há que se prever o ato médico como o avalizador da utilização do medicamento *off label*, trazendo para esta esfera a necessidade de definições casuísticas e individualizadas por parte do profissional prescritor.

São estas, portanto, as razões que justificam e fundamentam as propostas aqui apresentadas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho buscou descrever um panorama crítico da trajetória do uso *off label* de medicamentos no Brasil considerando os contextos dos SUS e da saúde suplementar. Para tanto, buscou identificar como o tema é abordado na literatura científica; mapear a legislação vigente no país e discutir suas lacunas do ponto de vista de operacionalização do acesso; comparar com a abordagem adotada por países selecionados; e, por fim, elaborar uma proposta de Projeto de Lei para contornar as lacunas identificadas.

Por se tratar o *off label* de figura que margeia o sistema sanitário de autorização para dispensação de medicamentos, porque situado fora da regra geral do prévio registro e demonstração de segurança, eficácia e qualidade para indicações e condições de uso, algumas implicações ficaram evidentes: (i) na relação médico paciente, pelas questões éticas e profissionais envolvidas em prescrições tais; (ii) impacto no financiamento da saúde, tanto para o sistema público quanto na saúde suplementar, em especial pelos efeitos da excessiva judicialização; (iii) ausência de alternativas de financiamento, especialmente no sistema público, já que o marco regulatório não se apresenta suficientemente seguro para os gestores envolvidos.

As legislações e sistemas internacionais convivem com as mesmas limitações, até porque de modo geral os sistemas sanitários se pautam na regra do registro, e as discussões sobre a regulação do *off label* continuam sem avanços significativos, estando fincadas no ato médico-profissional como seu elemento motriz.

Experiências encontradas internacionalmente demonstraram alternativas de financiamento, mas não a regulamentação do uso *off label* em si, sendo este, no estágio de compreensão jurídico-legal-sanitária atual, o caminho que pode ser trilhado para a garantia da assistência à saúde naquelas situações nas quais a alternativa terapêutica a seguir não encontra respaldo nas indicações de bula e segundo os testes clínicos conduzidos para suportá-las.

Daí porque a partir do conjunto dos fatores que interagem no uso *off label*, desde os compromissos do profissional prescritor até as limitações de financiamento pelos canais ordinários e legais estabelecidos para os sistemas público saúde e suplementar de saúde, optou-se por criar alternativa legal, de fonte primária, que defina a possibilidade de financiamento, sem, contudo, adentrar na regulação do ato médico profissional em si.

O resultado concreto proposto é, nesta linha, a apresentação de projeto de lei que discipline o financiamento, público e privado, de medicamentos fora das indicações e condições de uso autorizados pela autoridade sanitária nacional.

Por ser o *off label* figura não contida no registro sanitário, buscou-se manter a indicação de uso com o significado de ato médico-profissional, com a previsão para o sistema público da observância do trâmite via sistema CONITEC de incorporação de medicamentos, já que é este o elegido pela Lei Orgânica do SUS (Lei nº 8.080, de 1990).

8. REFERÊNCIAS

ANDRADE, L.J.O. et al. **Prescrições off-label em pé diabético.** J Vasc Bras. 2014 Jul.-Set.; 13(3):192-197.

ALBUQUERQUE, A. **Direitos Humanos dos Pacientes.** Curitiba (PR): Juruá, 2016.

_____. **A situação atual do mercado da saúde suplementar no Brasil e apontamentos para o futuro.** Ciênc. Saúde coletiva, Rio de Janeiro, v.13, n.5, p.1421-1430, Oct. 2008.

ALBUQUERQUE, Ceres et al. **A situação atual do mercado da saúde suplementar no Brasil e apontamentos para o futuro.** *Ciênc. saúde coletiva* . 2008, vol.13, n.5 pp.1421-1430.

ALMEIDA, L. D. **Medicamentos off label em oftalmologia.** Implicações ético Jurídicas, 2014. Disponível em: <[http://www.spoftalmologia.pt/wp-content/uploads/2014/03/LEONOR%20ALMEID Medicamentos off label.pdf](http://www.spoftalmologia.pt/wp-content/uploads/2014/03/LEONOR%20ALMEID%20Medicamentos%20off%20label.pdf)>. Acesso em: 24 mai. 2018.

ALVES, S. M. C.; DELDUQUE, M. C. et al. **Lei no 13.269/2016: a comoção da sociedade vence o método científico!.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 32(6): e00070116, jun, 2016.

ANS. **Resolução Normativa – RN N° 387, de 28 de outubro de 2015.** Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, contratados a partir de 1º de janeiro de 1999; fixa as diretrizes de atenção à saúde; revoga as Resoluções Normativas – RN n° 338, de 21 de outubro de 2013, RN n° 349, de 9 de maio de 2014; e da outras providências. Disponível em: <[https://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais para pesquisa/Materiais por assunto/Rol de Procedimentos 2016 total.pdf](https://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais%20para%20pesquisa/Materiais%20por%20assunto/Rol%20de%20Procedimentos%202016%20total.pdf)>. Acesso em: 11 fev. 2019.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 200, de 26 de dezembro de 2017.** Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/RDC_200_2017_COMP.pdf/3b8c3b31-24cb-4951-a2d8-8e6e2a48702f>. Acesso em: 16 jan. 2019.

_____. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 111, de 06 de setembro de 2016.** Dispõe sobre a autorização de uso excepcional, de caráter temporário, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do medicamento Avastin® (25 mg/ml solução para diluição para infusão), no tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2971795/RDC_111_2016_.pdf/f12db9d9-fe9a-4ce0-85ea-a2d70226a4aa>. Acesso em: 16 mar. 2019.

_____. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 9, de 20 de fevereiro de 2015.** Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360>. Acesso em: 16 jan. 2019.

_____. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 38, de 12 de agosto de 2013.** Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento

pós-estudo. Disponível em:
<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html>. Acesso em: 16 mar. 2018.

_____. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 55, de 16 de dezembro de 2010.** Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618>. Acesso em: 16 jan. 2019.

_____. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 47, de 08 de setembro de 2009.** Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2814380/RDC+47+09.pdf/c8e87008-a27d-435e-b137-f51e02e45858>>. Acesso em: 16 mar. 2018.

_____. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 96, de 17 de dezembro de 2008.** Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33864/284972/Resolucao_96_2008_consolidada_final_site_setembro2010.pdf/837c25a1-7f86-4d89-913e-0543241efe27>. Acesso em: 16 mar. 2018.

BARBOSA, C. et al. **Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português.** Cad. Ibero-Amer. Dir. Sanit., Brasília, 5(3):157-179, jul./set, 2016.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988.** Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 24 mai. 2018.

_____. **Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973.** Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Brasília, DF. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L5991.htm>. Acesso em: 16 jan. 2019.

_____. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.** Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1970-1979/lei-6360-23-setembro-1976-357079-normaatuizada-pl.pdf>>. Acesso em: 16 jan. 2019.

_____. **Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977.** Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece sanções respectivas, e dá outras providências. <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16437.htm>. Acesso em: 22 out. 2018.

_____. **Lei nº 8080/90, de 19 de setembro de 1990a.** Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8080.htm>. Acesso em: 24 mai. 2018.

_____. **Lei nº. 8.078, de 11 de setembro de 1990b. Código de Defesa do Consumidor.** Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8078.htm>. Acesso em: 20 mar. 2018.

_____. **Lei nº. 8.142, de 28 de dezembro de 1990c.** Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências.. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8142.htm>. Acesso em: 20 mar. 2018.

_____. **Lei nº 9.656, de 1998, de 03 de junho de 1998.** Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9656compilado.htm>. Acesso em: 16 jan. 2019.

_____. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9782.htm>. Acesso em: 16 jan. 2019.

_____. **Lei nº 9.961, de 28 de janeiro de 2000.** Cria a Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19961.htm>. Acesso em: 22 out. 2018.

_____. **Lei 12842/13 | Lei nº 12.842, de 10 de julho de 2013.** Dispõe sobre o exercício da Medicina. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/lei/112842.htm>. Acesso em: 22 out. 2018.

_____. **Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013.** Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23/09/1976, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 15 art. pág. 18, nº 157, Seção 1.

_____. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia, **Capacitação para Comitês de Ética em Pesquisa – CEPs.** Brasília, 2006. 2v. Disponível em: <http://hrac.usp.br/wpcontent/uploads/2016/04/capacitacao_comites_etica_pesquisa_v2_ms_2006.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2019.

_____. **Lei nº 8080/90, de 19 de setembro de 1990.** Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8080.htm>. Acesso em: 24 mai. 2018.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências, Tecnologias e Insumos Estratégicos. **Informes Técnicos Institucionais.** Rev. Saúde Pública 201246(2):398-9. Disponível: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000200026. Acesso: 12 jun.2018.

_____. Ministério da Saúde. **Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.** Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm>. Acesso em: 16 mar. 2018.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.** Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 2013. <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em: 25 jun. 2018.

_____. Superior Tribunal de Justiça. **Súmula nº 608.** Aplica-se o Código de Defesa do Consumidor aos contratos de plano de saúde, salvo os administrados por entidades de autogestão. <<http://www.stj.jus.br/SCON/sumanot/toc.jsp#TIT1TEMA0>>. Acesso em: 25 nov. 2018.

BÔAS, M.E.V A judicialização do direito à saúde, o sistema único e o risco da dessensibilização do judiciário. R. Defensoria Públ. União Brasília, DFn. 8p. 1-356jan/dez. 2015.

BORGES, A.P.S. **Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma análise observacional e retrospectiva**. 2012. 109 p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

CARDOSO, L.A.G. **Uso Off label de Medicamentos**. 2014. Dissertação. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde e Escola Superior de Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Portugal, 2014.

CARVALHO, M. L. **O desafio do uso off label de medicamentos**. *Rev. paul. pediatri.*, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 1-2, Mar. 2016.

_____. **O desafio do uso off label de medicamentos**. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(1):1---2

CFM. **Resolução CFM Nº 1.982/2012. Dispõe sobre os critérios de protocolo e avaliação para o reconhecimento de novos procedimentos e terapias médicas pelo Conselho Federal de Medicina** <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2012/1982_2012.htm>. Acesso em: 22 out. 2018

_____. **Resolução CFM Nº 1931/2009**. Aprova o Código de Ética Médica. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2009/1931_2009.htm>. Acesso em: 22 out. 2018.

_____. **Parecer CFM nº 55, de 9 de dezembro de 2016**. O uso do medicamento bevacizumabe (Avastin) para o tratamento das doenças oftalmológicas é off-label, devendo obedecer ao determinado no Parecer CFM nº 2/2016. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/pareceres/BR/2016/55_2016.pdf>. Acesso em: 22 out. 2018.

CONASS. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Uso off label: erro ou necessidade?** *Rev. Saúde Pública* vol.46, n.2 São Paulo Apr. 2012.

CORIOLOANO, J. C. **A contribuição do NATS para o aperfeiçoamento das decisões judiciais relativas ao uso off label de medicamentos**. III Encontro do PROCAD realizado na UFPB em dezembro de 2012 UFAL, UFPB, UFPE, Editora UFPB João Pessoa 2014, pág. 155

ESHER, A. et al. **Uso racional de medicamentos, pharmaceuticalização e usos do metilfenidato**. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 2571-2580, Aug. 2017.

FERREIRA, L. M. et al. **A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira**. *Rev. Assoc. Med. Bras.* São Paulo, v. 58, n. 1, p. 82-87, Feb. 2012.

FERREIRA, M. C. **Direito à proteção da saúde pela via judicial: em busca de efetividade e equidade**. *Revista de Estudos Jurídicos*, a. 15, n. 22, 2011.

FIGUEIREDO, T. A.; PEPE, V. L E. et al. **Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos**. *Physis*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 101-118, 2010.

GANDINI, J. A. D.; BARIONE, S. F.; SOUZA, J. E. **A judicialização do direito à saúde: a obtenção de atendimento médico, medicamentos e insumos terapêuticos por via judicial: critérios e experiências**. Brasília, DF: BDJur, 2007. Disponível em: <<https://bdjur.stj.jus.br/jspui/handle/2011/16694>>. Acesso em: 24 mai. 2018.

GREGORI, M. S. **Planos de saúde: a ótica da proteção do consumidor**. São Paulo, *Revista dos Tribunais*, 2007, p. 118 e 119:

KELSEN, H. **Teoria pura do direito: introdução a problemática científica do direito**: Trad. Cretella Jr. e Agnes Cretella, 3ª ed. rev. da tradução. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2003. (RT textos fundamentais, 5).

KORNIS, G. E. M. et al. **A regulação em saúde no Brasil: um breve exame das décadas de 1999 a 2008**. *Physis*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 1077-1102, 2011

LEONOR, D. A. **Medicamentos off label em oftalmologia**. *Implicações ético Jurídicas*, 2014. Disponível em: http://www.spoftalmologia.pt/wp-content/uploads/2014/03/LEONOR%20ALMEID_Medicamentos_off_label.pdf. Acesso em: 24 mai. 2018.

LIMA, J. H. A. **Fosfoetanolamina sintética, a regulação de medicamentos no brasil e o direito do paciente de tentar a cura**. *Raízes no Direito - ISSN 2318-2288*. v. 6 n. 1 (2017)

LOPES, L.C et al. **Uso racional de medicamentos antineoplásicos e ações judiciais no Estado de São Paulo**. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 620-628, Aug. 2010.

MACHADO, M. A. V. et al. **Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil**. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 590-598, June 2011.

MORAES, I. S. **Judicialização da saúde: como reduzir os gastos do Ministério da Saúde?** 2016. xv, 183 f., il. Dissertação (Mestrado Profissional em Administração) - Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

MOREIRA, H.M.S. et al. **O tratamento experimental e os riscos à saúde do cidadão**. In: Aith F, Saturnino LTM, Diniz MGA, Monteiro TC (organizadores). *Direito Sanitário - Saúde e Direito, um diálogo possível*. Belo Horizonte: Escola de Saúde Pública do Estado de Minas Gerais, 2010.

NEDEL, W. L; SILVEIRA, F. **Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva**. *Rev. bras. ter. intensiva*, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 256-260, Sept.2016.

NOBRE, Patrícia Fernandes da Silva. **Prescrição Off label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos**. *Ciênc. saúde coletiva*, Mar 2013, vol.18, no.3, p.847-854.

OSORIO-DE-CASTRO, et al. **O uso de medicamentos na gravidez**. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 4, p. 987-996, Dec. 2004.

PANDE, M.N.R. **Medicalização, diagnósticos e prescrição de psicotrópicos para crianças na primeira infância: práticas discursivas de médicos que trabalham com crianças**, 2016. Tese. (Tese em Saúde Pública) - Departamento de Administração e Planejamento em Saúde, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2016.

PAULA, C. S. *et al.* **Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes**. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2011;32(2):217-22.

_____. **Uso off label de medicamentos: análise das demandas judiciais no CEMEPAR e conduta dos farmacêuticos no Paraná**. 144 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

PAULA, P. A. B. et al. **Política de medicamentos: da universalidade de direitos aos limites da operacionalidade**. *Physis* [online]. 2009, vol.19, n.4, pp.1111-1125

PEDRO, E. M. et al. **Incorporação de medicamentos sem registro sanitário no SUS: um estudo das recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no período 2012–2016.** Vigil. sanit. debate 2018;6(3):12-21.

PEPE, V.L.E. et al. **A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica.** Ciênc. Saúde coletiva. 2010, vol.15, n.5, pp.2405-2414.

PEREIRA, J. R. et al. **Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004.** Ciênc. Saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 3, p. 3551-3560, Nov. 2010 .

RAMOS, R.S. et al. **Access the Unified Health System actions and services from the perspective of judicialization.** Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2016; 24:e2797. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1012.2689>. Acesso em: 11 jun. 2019.

RAMOS, K.A. et al. **Análise da demanda de medicamentos para uso *off label* por meio de Ações Judiciais na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais.** R. Dir. sanit., São Paulo, v.14, n.1, p. 98-121. Disponível em: <http://www.journals.usp.br/rdisan/article/download/56626/59643>. Acesso em 13 jun.2018.

ROZENFELD, S. **Avaliação do uso dos medicamentos como estratégia para a reorientação da política de insumos em saúde.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 5, n. 4, p. 388-402, Dec. 1989.

SANT'ANA J. M. B. et al. **Essencialidade e assistência farmacêutica: considerações sobre o acesso a medicamentos mediante ações judiciais no Brasil.** Rev Panam Salud Publica. 2011;29(2):138–44.

SILVEIRA M. C. **A Visão Jurídica do Uso do Medicamento off label no âmbito da Saúde Suplementar.** Cad. Ibero-Amer. Dir. Sanit., Brasília, 7(2):48-60, abr./jun, 2018.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Guidance for Industry on. Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices;** Availability, Federal Register / Vol. 74, No. 8 / Tuesday, January 13, 2009 / Notices.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Guidance for Industry on. Distributing Scientific and Medical Publications on Unapproved New Uses — Recommended Practices - Revised Guidance,** February, 2014

U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Code of federal regulations. CFR Title 21 - Food and Drugs: Parts 1 to 1499,** April 1, 2015.

VALE, M. **Medicamentos para as crianças, um imperativo médico.** Acta Pediátrica Portuguesa, 37,231-235.

VIDAL, T. J. M.; LAZZARONI, E. et al. **Demandas judiciais por medicamentos antineoplásicos: a ponta de um iceberg?.** Ciênc. saúde coletiva. 2017, vol.22, n.8, pp.2539-2548.

WEBBER, S. S. **Decisões judiciais e risco no direito à saúde: a concessão de medicamentos experimentais e a obrigatoriedade da decisão: um aporte sob a perspectiva sistêmica da comunicação entre a decisão do poder judiciário e o sistema da saúde.** 2011. Dissertação. (Mestrado em Ciências Jurídicas) - Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Rio Grande do Sul. 2011.

APÊNDICE A - ARTIGOS SELECIONADOS PARA REVISÃO DA LITERATURA NO PERÍODO DE 2007 A 2017

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
Demandas judiciais por medicamentos antineoplásicos: a ponta de um iceberg?	Thaís Jeronimo Vidal, Elaine Lazzaroni Moraes, Maely Peçanha Favero Retto, Mario Jorge Sobreira da Silva	2017	Ciência & Saúde Coletiva	Ações judiciais com medicamentos antineoplásicos geram custos elevados aos governos e demandam análises criteriosas para garantir resultados eficientes e adequados em saúde. Este trabalho analisou processos enviados por entes federados a um instituto referência no tratamento de câncer para emissão de parecer técnico. Coletou-se dados das cópias dos processos analisados entre julho e dezembro/2013 e avaliou-se: subgrupos terapêuticos, presença em lista de medicamentos essenciais, registro sanitário, indicação <i>off label</i> , indicações constantes em diretrizes clínicas, incorporação do medicamento no sistema público de saúde e valor estimado das causas. Foram examinados 158 processos, com 164 solicitações de 35 antineoplásicos. A maioria dos medicamentos eram inibidores da tirosinoquinase, dez figuravam em lista de medicamentos essenciais, três não continham registro sanitário, dez tinham indicação de uso <i>off label</i> , 56,7% estavam descritas	SCIELO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				em diretrizes clínicas, quatro tinham recomendação para incorporação e o valor estimado das causas foi de R\$ 18.110.504,89. Identificou-se que os instrumentos técnico-sanitários disponíveis para subsidiar as decisões parecem ser insuficientes e que há a necessidade de se estabelecer estratégias para minimizar o comprometimento da integralidade do cuidado.			
Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos	Patrícia Fernandes da Silva Nobre	2013	Ciência & Saúde Coletiva	Analisar as características legais da prescrição off-label no Brasil comparando com a realidade regulatória norte-americana de forma a verificar se esta é ou não decorrência da estrutura do processo normativo como se dá na atualidade. Levantamento bibliográfico em português e inglês em bases de dados públicas sobre legislação, artigos, teses e livros usando as chaves de busca off-label, direito sanitário, regulação sanitária, com as respectivas traduções para o inglês. No Brasil e nos EUA os órgãos de vigilância sanitária de produtos não têm competência legal para intervir na prática médica em si e não podem restringir a prescrição off-label para além das ações educativas. Dentro do processo regulatório, a indicação de uso	SCIELO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				é um desfecho a partir do qual se determina segurança e eficácia mínimas para comercialização, mas não é fator restritivo prático, o que não exime os profissionais de ações legais por responsabilidade civil. As ações públicas para restringir o uso off-label são mais frequentes no controle à divulgação e incentivo desse tipo de uso à comunidade médica. O uso off-label é uma conta de risco-benefício feito pelo clínico assistente e que tem prós e contras descritos na literatura. A legislação brasileira e sua postura ainda carecem de maior observação e posterior desenvolvimento.			
Análise da demanda de medicamentos para uso off label por meio de ações judiciais na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais	Karina Alves Ramos, Anísia da Soledade Dias Ferreira	2013	R. Dir. sanit., São Paulo	Este trabalho objetivou investigar a ocorrência de pedido judicial de medicamento para indicações não aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio de ações judiciais contra o Estado de Minas Gerais no ano de 2010. É um estudo transversal, exploratório, com coleta retrospectiva de dados primários. A fonte dos dados foi o parecer técnico referente à solicitação de medicamento realizada por ordem judicial. Os dados considerados foram: patologia informada na ação judicial, medicamento solicitado e a concessão,	BVS	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				<p>ou não, de antecipação de tutela ou de liminar. No total de 1.981 pareceres analisados, foram identificadas 212 solicitações de medicamentos para uso off label. Dentre esses medicamentos, 46 por cento não estavam incluídos em programas de assistência farmacêutica do Sistema Único de Saúde. Os medicamentos mais solicitados para uso off label foram micofenolato de mofetila (23 por cento), bevacizumabe (11 por cento) e rituximabe (8 por cento). A classe terapêutica mais solicitada, de acordo com Sistema Anatômico e Terapêutico Químico, foi a dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores (54,20 por cento). Dentre os medicamentos solicitados para uso off label, 78,30 por cento foram obtidos por meio de antecipação de tutela ou de liminar. Os resultados apontam para a necessidade de o Poder Judiciário continuar na busca pelo entendimento das questões técnicas que norteiam essas ações judiciais e de os gestores evoluírem na busca pela melhoria da assistência farmacêutica, sem, entretanto, deixar de atender àqueles casos não previstos nos protocolos clínicos, mas que, pelo avanço da ciência e por suas</p>			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				peculiaridades, se mostrarem necessários.(AU).			
A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica	Vera Lúcia Edais Pepe; Tatiana de Aragão Figueiredo; Luciana SimasI; Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro; Míriam Ventura	2010	Ciência & Saúde Coletiva	Os desafios para a gestão da assistência farmacêutica (AF) provocados pelo fenômeno da judicialização da saúde vêm exigindo um tipo de atuação do gestor, administrativa e judicialmente diferenciada, no sentido de responder às ordens judiciais, evitar o crescimento de novas demandas, bem como preservar os princípios e as diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS). Este artigo se propõe a avançar na compreensão de um dos aspectos da judicialização da saúde, representado pelo intenso uso da via judicial para fornecimento de medicamentos, em especial, a relação deste mecanismo com a gestão da AF no SUS. A partir de revisão e análise das pesquisas disponíveis, realizadas em estados e municípios brasileiros, são abordados os principais elementos de interferência da "judicialização de medicamentos" no ciclo da AF, explicitando características comuns e divergentes desta demanda. Aponta, ao final, mecanismos possíveis de serem adotados na tomada de decisão neste âmbito, pelos gestores e profissionais do sistema de justiça, uma vez que a	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				efetivação do direito à saúde só se realizará se no momento da tomada de decisão forem adotadas medidas, tanto por parte da gestão da AF como do Poder Judiciário, que certifiquem a segurança e a proteção dos usuários.			
Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004	Januária Ramos Pereiral; Rosana Isabel dos SantosI; José Miguel do Nascimento JuniorII; Elair Paulo Schenkell	2010	Ciência & Saúde Coletiva	Neste trabalho, é analisada a situação dos processos judiciais contra a Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina determinando fornecimento de medicamentos em 2003 e 2004. As variáveis consideradas foram: patologia declarada, medicamento solicitado, origem da prescrição, possíveis alternativas terapêuticas na Relação Estadual de Medicamentos (Resme), registro dos medicamentos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e custos totais. Foram analisados 622 processos, com gasto de R\$ 11.333.750,00. Os serviços privados de saúde originaram 56% das prescrições. Hepatite C e artrite reumatoide foram as doenças mais referidas. Em 40% dos casos, os produtos faziam parte da Resme. Dos produtos solicitados, 6,2% tiveram a sua comercialização iniciada no Brasil a partir do ano 2000, destacando-se Interferon Pequilado e Infiximabe, responsáveis por 46% do total dos	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				gastos. Alguns processos envolviam medicamentos que não possuíam registro na Anvisa, e houve casos em que a indicação de uso do medicamento não estava aprovada no país. Os resultados indicam que a reavaliação dos elencos de medicamentos padronizados e a melhoria no acesso aos tratamentos, aliadas à melhor divulgação dos programas de distribuição de medicamentos, são medidas que potencialmente poderão reduzir o número de processos judiciais.			
Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos	Tatiana Aragão Figueiredo, Vera Lúcia Edais Pepe, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro	2010	Physis Revista de Saúde Coletiva	No Brasil, apesar dos avanços da assistência farmacêutica, permanecem falhas na garantia do acesso dos cidadãos aos medicamentos pelo Estado. Nos últimos anos, vem crescendo a reivindicação de medicamentos por parte do cidadão via sistema judiciário. Os objetos dessas solicitações são tanto os medicamentos em falta na rede pública como aqueles ainda não incorporados pelo Sistema Único de Saúde. Este fenômeno pode ser analisado sob diferentes perspectivas, inclusive a sanitária, entendida aqui como os desfechos sobre a saúde dos indivíduos que demandam estes medicamentos. O	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				presente texto busca discutir as principais características das demandas judiciais frente aos seguintes aspectos: o uso racional de medicamentos, o uso de evidências científicas para a indicação terapêutica proposta e o quanto as demandas se justificam diante do conceito de acesso adotado pelo campo da assistência farmacêutica. Ponderações podem ser feitas no sentido de minimizar os riscos à saúde dos demandantes de medicamentos por via judicial, sobretudo quando o objeto da ação são medicamentos não pertencentes às listas de fornecimento público, ou com uso off label, ou desprovidos de registro no país. Considera-se que o Judiciário, a partir do fornecimento de medicamentos, busca garantir a saúde dos demandantes, e assim a dignidade da pessoa humana. Cabe ressaltar que este objetivo só será atingido quando a garantia da saúde estiver associada aos aspectos que certificam a segurança do paciente, inclusive no uso de medicamentos.			
Essencialidade e assistência farmacêutica: considerações	João Maurício Brambati Sant'Ana;	2011	Rev Panam Salud Publica	A garantia do direito à assistência farmacêutica no ordenamento jurídico brasileiro a partir da Constituição de 1988 deu vazão a um aumento das	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
sobre o acesso a medicamentos mediante ações judiciais no Brasil	Vera Lúcia Edais Pepe; Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro; Miriam Ventura			demandas judiciais para efetivação desse direito. Esse fenômeno vem sendo chamado de judicialização da assistência farmacêutica. Estudos sobre o tema têm revelado tanto deficiências no acesso dos usuários do Sistema Único de Saúde aos medicamentos das listas oficiais de assistência farmacêutica como dificuldades do sistema de justiça e do próprio procedimento judicial para lidar com a temática. Este artigo discute essas questões considerando o arcabouço conceitual que informa a política de medicamentos e a política de assistência farmacêutica brasileiras, sobretudo os conceitos de medicamentos essenciais e de alocação de recursos escassos.			
Assistência farmacêutica e ações judiciais: propostas para melhorar o acesso e o uso de medicamentos	Fabiola Sulpino Vieira, Luciane Cruz Lopes, Silvio Barberato Filho ² , Dirce Cruz Marques, Vera Lúcia Edais Pepe	2010	Revista de Administração em Saúde	Um dos principais desafios que se apresentam ao Sistema Único de Saúde (SUS) é o crescimento das demandas judiciais por medicamentos. Este trabalho teve o objetivo de apresentar e discutir os resultados da oficina de trabalho, que reuniu participantes com perspectivas diferentes em relação a essas demandas, a fim de contribuir com a adoção de medidas práticas que auxiliem gestores da saúde e operadores do direito no enfrentamento	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				da situação. Foram apresentados 5 temas geradores, que deram origem a 52 propostas. O tema “comunicação” agrupou aquelas relacionadas entre os secretários da saúde e o Sistema Jurídico (Judiciário, Ministério Público e Defensoria Pública). Dessa forma, identificaram-se 13 propostas sobre comunicação, 17 sobre gestão da assistência farmacêutica, 12 relacionadas ao gerenciamento das demandas judiciais no Poder Executivo e 10 ao gerenciamento no Poder Judiciário. As propostas sistematizadas sinalizam para a urgência de diálogo entre os Poderes e para a necessidade de formular políticas para garantir o acesso aos medicamentos.			
Uso off label de medicamentos: análise das demandas judiciais no cemepar e conduta dos farmacêuticos no paraná	Cristiane da Silva Paula	2010	Universidade Federal do Paraná	O uso off label é quando um medicamento é utilizado para uma indicação diferente daquela que foi autorizada pelo órgão regulatório de medicamentos em um país, e para as quais não existem bases científicas adequadas. É o uso para uma indicação terapêutica não descrita em bula podendo também estar relacionado ao uso do medicamento em uma faixa etária diferente da recomendada, além de outra via de administração, dose e	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Dissertação

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				<p>frequência de uso. O objetivo deste estudo foi Investigar a presença do uso off label de medicamentos nas solicitações de fornecimento de medicamentos registradas no Banco de Dados Digital/Arquivos da Divisão de Assistência Farmacêutica na Alta Complexidade (DVFAC) do CEMEPAR/ SESA-PR no ano de 2008 e investigar a conduta do farmacêutico frente ao uso off label de medicamentos nas farmácias comunitárias do estado do Paraná. O estudo realizado nas dependências da DVFAC/CEMEPAR é classificado em transversal, documental exploratório com coleta retrospectiva de dados, de caráter qualitativo. As variáveis consideradas foram: patologia informada, medicamento solicitado, registro do medicamento na ANVISA, regional de saúde a que pertence o paciente, aprovação de uso pela ANVISA ou FDA, através de consulta à bula do medicamento de referência no Brasil e consulta a base de dados Drugdex. A pesquisa realizada com os profissionais farmacêuticos que atuam em farmácia comunitária é uma pesquisa de campo exploratória, investigativa e aplicada, caracterizada pela interrogação direta utilizando um instrumento de coleta de</p>			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				<p>dados contendo perguntas sobre seu perfil e conduta caso receba uma receita com indicação de uso diferente da recomendada. Dos 138 farmacêuticos entrevistados, 76,81% afirmaram ter recebido receita de medicamento prescrito para uma indicação de uso diferente daquela que constava em bula; 82,61%, relacionadas à dose ou frequência de uso e 63,77% destinada à paciente em faixa etária diferente da recomendadas em bula. Na maioria das situações o farmacêutico entra em contato com o médico para confirmação do receituário, de acordo com o previsto em legislação. No CEMEPAR em 2008 foram realizadas 934 solicitações de medicamentos sendo que 15,20% estavam relacionadas com indicação diferente da recomendada ou off label quando comparados com informações do FDA e 12% com informações da ANVISA. De acordo com a ANVISA 26,79% estavam relacionadas à faixa etária, 43,75% indicação, 25,89% posologia e 3,57% frequência de uso diferentes da recomendada em bula. A classe de medicamentos mais solicitada foi a dos antineoplásicos e imunomoduladores estando presente em 26,78% das solicitações de medicamentos com</p>			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				indicação de uso off label de acordo com a ANVISA. O uso off label de medicamentos esteve presente nas solicitações de medicamentos realizadas por ordem judicial ao CEMEPAR no ano de 2008 e o farmacêutico comunitário já teve contato com receituário médico prescrito de forma diferente da recomendada em bula e nem todos entram em contato com o médico para confirmação do receituário.			
A medicamentos por via judicial no paraná: aplica�o de um modelo metodológico para análise e monitoramento das demandas judiciais	José Gilberto Pereira, Vera Lúcia Edais Pepe	2014	R. Dir. sanit	O número crescente de demandas judiciais individuais por medicamentos tem exigido estudos de caracteriza�o e análise. As diferentes abordagens e análises realizadas dificultam a compara�o entre estados e/ou municípios brasileiros, fato este que inspirou a constru�o de indicadores de análise e monitoramento dessas demandas. O objetivo deste trabalho foi aplicar tal modelo metodológico na análise das demandas judiciais individuais para o acesso a medicamentos no Estado do Paraná. Para tanto, foi realizado um estudo empírico de análise das demandas judiciais por medicamentos junto à Secretaria de Estado da Saúde referentes ao ano de 2009. A partir da	GOOGLE ACADEMICO	Direito � saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				identificação e quantificação de variáveis selecionadas, foram calculados os indicadores propostos para avaliação e monitoramento das demandas judiciais de medicamentos. Procedeu-se, então, à análise da qualidade do modelo desenvolvido, com base na variabilidade das fontes de informação, na completude dos dados e na seleção da unidade de análise. Devido à indisponibilidade de informações nas fontes selecionadas, não foi possível determinar todos os indicadores propostos – em particular os relacionados às características sociodemográficas dos autores das ações. Para o uso eficiente do conjunto de indicadores, como instrumento tanto de pesquisa quanto de gestão, seria necessário dispor da cópia de cada processo judicial na íntegra.			
A Judicialização do direito à saúde, o sistema único e o risco da dessensibilização do judiciário	Maria Elisa Villas Bôas.	2015	R. Defensoria Públ. União	O texto versa sobre o cotejo entre a proteção jurídico-constitucional à saúde, a disciplinado SUS e as dificuldades à efetivação desse direito. São questões que cada vez mais frequentemente batem às portas do Judiciário, não raro por atuação da Defensoria Pública, de modo que se mostra necessário pensar estratégias para a matéria, a fim de se obterem os	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				melhores resultados possíveis, sem olvidar as repercussões na administração de recursos limitados, face a necessidades ilimitadas e tendencialmente crescentes. A inobservância de tais aspectos práticos pode fazer com que o aumento mesmo das demandas e sua crescente individualização, nem sempre com a evidência dos cuidados precedentes à judicialização, terminem por levar a uma dessensibilização dos julgadores à relevância humana da matéria em questão.			
Gestão da Assistência Farmacêutica e demandas judiciais em pequenos municípios brasileiros: um estudo em Mato Grosso do Sul	Cláudia Du Bocage Santos Pinto, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro	2015	Saúde debate	O objetivo do estudo foi caracterizar a gestão da Assistência Farmacêutica, frente ao cenário da judicialização, em municípios de Mato Grosso do Sul. Foram visitadas as 27 comarcas de segunda entrância, e as informações referentes aos processos judiciais que demandavam medicamentos foram coletadas. Foram selecionados seis municípios para caracterizar a gestão da Assistência Farmacêutica através de entrevistas em profundidade com gestores. Foram identificadas deficiências graves nas atividades da Assistência Farmacêutica, possivelmente consolidando os problemas advindos dos pleitos	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				judiciais, contrariando o que era esperado. Estima-se, assim, que a gestão incipiente da Assistência Farmacêutica nos municípios seria o principal determinante para o incremento das demandas.			
Direito à proteção da saúde pela via judicial : em busca de efetividade e equidade	Marian Costa Ferreira	2015	Universidade de Brasília	Esta monografia envolve a pesquisa do fenômeno da judicialização desde uma perspectiva pragmática, sem descurar dos pressupostos teóricos que o debate atrai. Busca-se investigar as vias de materialização do direito fundamental à proteção da saúde orientada pela equidade. O problema que se pretende analisar se volta à seguinte indagação: é possível afirmar que a judicialização da saúde nos moldes brasileiros tem a aptidão de contribuir para o aperfeiçoamento do sistema orientado pela equidade? Tem sido muito tematizado o potencial discriminatório da intervenção judicial, ao argumento de que privilegia um grupo restrito que tem acionado o Poder Judiciário em busca de proteção, em detrimento do restante da população. Assume-se, por outro lado, que importantes falhas na regulação de saúde e os respectivos problemas de gestão, manifestados pelas deficiências na implementação da políticas existentes, exigem que os	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Dissertação

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				tribunais continuem a desempenhar um papel na efetivação do direito à proteção da saúde. Cabe indagar, então, se existem mecanismos para não apenas contornar esses efeitos anti-isonômicos, mas também reorientar os resultados da atuação judicial à materialização equânime do direito à proteção da saúde. Nesse sentido, pretende-se refletir sobre as vantagens do diálogo institucional que promove, ao lado da proteção de direitos sociais, a deliberação democrática, como uma alternativa ponderada favorável ao equilíbrio entre a efetividade das disposições constitucionais, o desempenho adequado da função judicial e o processo político majoritário em matéria de direitos sociais.			
Decisões judiciais e risco no direito à saúde: a concessão de medicamentos experimentais e a obrigatoriedade da decisão: um aporte sob a	Suelen da Silva Webber	2011	Repositório Digital da Biblioteca da Unisinos (RDBU)	Esta pesquisa sustenta que Direito e Saúde são Sistemas Sociais autopoieticos e, por isso, suas decisões devem se limitar à sua função código/programação. Nessas condições, onde a saúde encontra-se posicionada entre diversos outros sistemas, como o Econômico e o Político, uma observação transdisciplinar é obrigatória, mormente quando pretende-se apurar	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Dissertação

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
perspectiva sistêmica da comunicação entre a decisão do poder judiciário e o sistema da saúde				se o Poder Judiciário, organização central do Sistema do Direito, tem condições de deferir pedidos de medicamentos experimentais ajuizados contra do Estado, observando estritamente seu código funcional e programação, sem com isso causar a corrupção do Sistema ou problemas autopoieticos. Para isso, elementos como complexidade, risco e contingência devem ser trabalhados, pois estão sempre presentes na tomada de decisão, e em questões envolvendo a saúde são de relevância ímpar, uma vez que há um excesso de possibilidades de decisões e os riscos e perigos poderão levar um doente a morte, de acordo com a decisão proferida ou de acordo com a forma como ela será operacionalizada. Nessa perspectiva, pode observar-se que emergiu um paradoxo deste processo decisional, o qual nem Direito, nem Saúde e nem Sistema Político descobriram uma nova forma de observação para superá-lo. De modo que, havendo um paradoxo e uma necessidade de superação ainda não atingida, é preciso uma observação de segunda ordem das decisões que estão sendo prolatadas, para que se visualize os sentidos comunicacionais que elas vem produzindo e como argumentos			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				advindos de outros sistemas tem sido internalizados para fundamentar estas mesmas decisões. Nessa linha, o trabalho será desenvolvido com base na Teoria dos Sistemas de Niklas Luhmann e da Teoria da Autopoesis de Humberto Maturana e Francisco Varela, por possibilitar uma forma diferenciada e completa de observação da sociedade e das novas improbabilidades comunicacionais.			
A tutela individual e coletiva do direito à saúde pelo Ministério Público	Osmir Antonio Globekner	2015	Revista Jurídica ESPM-SP	O presente artigo ocupa-se de questões teóricas e práticas em torno da tutela do Direito à saúde pelo Ministério Público, procurando analisar comparativamente as duas vias possíveis de exercício dessa tutela: a individual e a coletiva, bem como as respectivas características, perspectivas e aptidões para realizar o objetivo de garantir a efetividade do acesso à Saúde como um direito de todos. Analisa também os reflexos dessa atuação na proteção de grupos vulneráveis da população, na promoção da equidade no acesso e na obtenção de provimentos jurisdicionais com maior abrangência e resolutividade em termos sociais, colaborando-se assim para a construção	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				de um sistema universalista de atenção, proposta cuja expressão constitucional é o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro.			
A Judicialização da Saúde e seus Desafios	Eduardo Carlos Pottumati, Jussara Maria Leal de Meirelles*	2014	R. Opin. Jur., Fortaleza	Este artigo tem por objetivo apresentar reflexões acerca do papel do controle judicial de políticas públicas na concretização do direito à saúde em nosso país. Para tanto, foi utilizada metodologia de pesquisa bibliográfica e método dedutivo de avaliação. Inicialmente é traçado um breve histórico acerca da atuação judicial na concessão de medicamentos. Na sequência, é verificada a função do Sistema Único de Saúde na distribuição de medicamentos. Fundamentos e limites para a judicialização da saúde também são trazidos. As principais críticas ao controle judicial de políticas de saúde são apresentadas. Por fim, são expostos vários dos desafios trazidos pela judicialização da saúde.	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo
Análise econômica de preços de compra declarados por instituições públicas de	Vanessa dos Santos Nascimento	2015	Universidade de Brasília	A constante presença da judicialização da saúde no Brasil sinaliza a dificuldade em garantir o acesso da população a medicamentos. Este fenômeno divide opiniões, mas o fato é que atualmente há uma ausência de estudos que comprovem a diferença	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Dissertação

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
saúde para medicamentos: paga-se mais por compras pela via judicial?				<p>entre os preços praticados no mercado para medicamentos adquiridos pela via judicial. Objetivo: Este trabalho visa estimar se as compras pela via judicial são mais onerosas para o sistema de saúde público em relação às compras pela via administrativa. Método: Revisão da literatura sobre a judicialização, suas causas e efeitos, enfocando principalmente no campo dos medicamentos. Além disto, usa-se o método quantitativo, de coorte transversal, para levantar informações sobre as compras de medicamentos declaradas no Banco de Preços em Saúde, do Ministério da Saúde. A partir desses dados secundários referentes a 2012 e 2013, foi possível calcular a diferença média dos preços de compra declarados pelas instituições públicas de saúde, estratificando pela modalidade administrativa e judicial. Resultados e Discussão: O estudo apontou o quanto as compras judiciais foram mais caras em 2012 e 2013, correspondendo a 42% e 35,41%, respectivamente. Houve um declínio do percentual da judicialização, com uma diferença de 6,49 pontos percentuais entre os dois anos. Obteve-se um perfil geral das compras cadastradas no BPS, em que os dez medicamentos que</p>			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				<p>obtiveram maior diferença do percentual dos preços declarados entre as vias judicial e administrativa, em 2012 (média percentual 501,22%) e em 2013 (323,68%). Em relação classificação terapêutica, mostrou que a frequência dos medicamentos para doenças crônicas foi maior em 2012 (92,12%) e 2013 (94,38%) em relação às infectocontagiosas. Conclusão: A análise mostra um caminho de ações que inicia pela busca de acesso aos medicamentos para doenças crônicas, sendo nítida a necessidade da aproximação das Políticas Públicas do SUS com o Poder Judiciário e Saúde Coletiva, em um espaço único que discuta e proponha ações que permitam que sejam alcançados resultados capazes de assegurar o direito à saúde.</p>			
Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português	Carla Barbosa, Mafalda Francisco Matos	2016	Cad. Ibero-Amer. Dir. Sanit., Brasília	<p>A prescrição off-label de medicamentos é não só uma prática comum e amplamente aceita, como também incontornável nos sistemas de saúde modernos. Perante a ausência de terapia eficaz, o médico não pode ficar sujeito ao tempo necessário para que todo o processo de aprovação de um determinado uso para um determinado medicamento se desenvolva. No entanto, apesar de se mostrar urgente,</p>	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				<p>ainda não existe uma regulamentação desse tipo de receita médica em Portugal (ou mesmo na Europa). Como uma prerrogativa do médico, a liberdade terapêutica deve garantir o respeito pelo paciente, razão pela qual deve ser plenamente informado. É imperativo que o paciente conheça aquela terapia particular, os seus potenciais riscos e benefícios e as razões que levaram o médico a prescrever off-label. Todas as informações devem, por isso, ser claramente anotadas nos registos clínicos do paciente de modo garantir uma efetiva proteção tanto para o paciente como para o médico. Embora não exista, ainda, consenso quanto à prescrição off-label, em 2014 a Direção Geral de Saúde portuguesa emitiu uma norma que recomenda a obtenção do consentimento informado, sob a forma escrita, para os casos de uso off-label de medicamentos. O problema reside na seguinte questão: como ajustar essa recomendação com a crescente informatização dos registos clínicos e com mecanismos como a Plataforma de Dados de Saúde Português? Na verdade, este é um problema comum. Recentemente, a FDA (Food and Drug Administration, EUA) publicou um</p>			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				projeto que fornece, precisamente, recomendações sobre procedimentos utilizando um consentimento informado eletrônico.			
A fosfoetanolamina sintética, a regulação de medicamentos no Brasil e o direito do paciente de tentar a cura	Jordão Horácio da S. Lima	2017	Revista Raízes no Direito	A lei nº 13.269/2016 autoriza a produção, manufatura, importação, distribuição, prescrição, dispensação, posse ou uso da fosfoetanolamina sintética, independentemente de registro sanitário, em caráter excepcional, enquanto estiverem em curso estudos clínicos acerca dessa substância. O referido dispositivo legal cria uma situação singular no âmbito da regulação de medicamentos no Brasil, e provoca uma reflexão acerca do direito do paciente em acessar todas as possibilidades científicas existentes, inclusive as de caráter experimental, quando não restar alternativas terapêuticas, também conhecido como o Direito de Tentar a Cura.	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo
Lei nº 13.269/2016: a comoção da sociedade vence o método científico!	Sandra Mara Campos Alves Maria Célia Delduque Alethele Oliveira Santos	2017	Cad. Saúde Pública	Em que pese o lado humanístico que envolve o tema, a <i>Lei nº 13.269/2016</i> desconsiderou as ferramentas científicas – pesquisas clínicas – que são amplamente utilizadas para a comprovação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos que são disponibilizados aos cidadãos.	GOOGLE ACADEMICO	Direito à saúde AND Off Label	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				Ademais, também desorganizou o sistema regulatório de saúde nacional ao rechaçar a legislação já consolidada que versa sobre vigilância sanitária e registro de medicamento 2,3,4, inovando juridicamente, mas sem a devida segurança científica.			
Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil	Marcele Giacomini Gonçalves e Isabela Heineck	2016	Rev Paul Pediatr	Objetivo: Determinar a frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município de médio porte do Rio Grande do Sul, Brasil. Métodos: Estudo transversal, com coleta retrospectiva, que analisou prescrições a 326 pacientes emitidas de agosto a dezembro de 2012 em dois postos de saúde do município de Viamão. Foram incluídas todas as receitas de pacientes cujos prontuários ou fichas de atendimento estivessem disponíveis e completos em relação à data de atendimento, peso e data de nascimento. Foram classificadas como prescrições off label aquelas que, em relação à bula do medicamento, apresentavam dose diferente da recomendada, frequência de prescrição e/ou forma de administração diferente e idade inferior àquela indicada. Foi usada estatística descritiva, com frequências absolutas, médias e desvio padrão.	SCIELO	USO OFF LABEL	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				<p>Resultados: Durante o período estudado houve a prescrição de 731 medicamentos e houve frequência de 31,7% de medicamentos prescritos off label, especialmente anti-histamínicos e antiasmáticos (32,3% e 31,5%, respectivamente). O principal tipo de prescrição off label foi dose (38,8%), seguida de idade (31,5%) e de frequência de administração (29,3%). Com relação à prescrição off label de dose, foi mais frequente a sobredose (93,3%) do que a subdose (6,7%). Não foram encontradas prescrições de medicamentos não licenciados.</p> <p>Conclusões: O estudo mostrou que a prescrição off label é comum nas duas unidades estudadas. O percentual de prescrição off label observado foi superior ao relatado por estudos europeus feitos na atenção primária. Por outro lado, não foi observada prescrição de medicamentos não licenciados para crianças.</p>			
Prescrições <i>off-label</i> em pé diabético	Luís Jesuíno de Oliveira Andrade; Larissa Santos França; Paulo	2014	J Vasc Bra	A prescrição de um medicamento sem as indicações para as quais a droga foi originalmente aprovada por órgãos reguladores é internacionalmente conhecida como prescrição <i>off-label</i> . Descrevemos a terapia <i>off-label</i> em pé diabético, relatada na literatura	SCIELO	USO OFF LABEL	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
	Roberto Santana de Melo; Marcelo Araújo			científica internacional, por meio de uma revisão bibliográfica qualitativa, descritiva, através de pesquisa na base de dados internacional Medline, para seleção dos artigos. Os critérios para revisão foram publicações entre janeiro de 1985 e novembro de 2013, sendo as palavras-chave MeSH "off-label use" OR "off-label" OR "off-label prescribing" plus "diabetic foot" – colocadas no formulário de busca. Foram selecionados nove artigos com informações sobre a terapia <i>off-label</i> em pé diabético. Conclui-se que a prática de prescrição <i>off-label</i> possui benefícios potenciais em muitas situações. Em algumas circunstâncias, uma prescrição <i>off-label</i> é o único tratamento disponível, seja por não existir uma droga específica, seja porque outros métodos de tratamento são ineficazes ou não disponíveis por intolerância.			
Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua	Clarissa G. Carvalho, Mariana R. Ribeiro, Mariana M. Bonilha, Mauro Fernandes	2012	Jornal de Pediatria	Avaliar a frequência da prescrição de medicamentos de uso não licenciado (UL) e off-label (OL) em recém-nascidos internados em unidade de tratamento intensivo neonatal de hospital de nível terciário e verificar a associação do seu uso com a gravidade dos pacientes.	SCIELO	USO OFF LABEL	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
associação com escores de gravidade	Jr. Renato S. Procianoy, Rita C. Silveira						
Uso off label: erro ou necessidade?	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde	2012	Rev. Saúde Pública	O uso de uma tecnologia, registrada ou não na Anvisa, pode trazer riscos à saúde da população, principalmente se esse uso não for racional. Para minimizar esses riscos e obter os benefícios pretendidos para a sociedade, espera-se que a utilização de quaisquer tecnologias em saúde seja pautada nos preceitos da saúde baseada em evidências, objetivo que pode ser atingido com a difusão dos conceitos e métodos de avaliação de tecnologias em saúde. Razões de mercado isoladamente não devem ser suficientes para contra-indicar um tratamento que, apoiado em evidências robustas, tem grande chance de trazer mais benefícios do que riscos a um custo suportável pelo sistema de saúde e pela sociedade	SCIELO	USO OFF LABEL	Informes Técnicos Institucionais
A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva	Lilian de Abreu Ferreira ¹ , Cássio da Cunha Ibiapina ² , Márcia Gomes	2012	Rev. Assoc. Med. Bras	Objetivo: Descrever o uso e determinar a prevalência de medicamentos de uso off-label e não licenciados em prescrições na unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital no sudeste do Brasil. Métodos: Estudo transversal envolvendo os pacientes internados na unidade de terapia	SCIELO	USO OFF LABEL	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
pediátrica brasileira	Penido Machado ³ , Eleonora Druve Tavares Fagundes ⁴			intensiva pediátrica durante o período de maio de 2008 a janeiro de 2009. A classificação quanto aos critérios de aprovação da Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) foi baseada em seu bulário eletrônico e no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas e as análises realizadas no software R. Resultados: Foram analisados 1.054 itens de prescrição de 73 pacientes. O gênero feminino foi o mais frequente (52%) e a idade dos pacientes variou de zero a 16 anos. Observou-se que 23,4% dos medicamentos foram prescritos de modo off-label, 12,6% não licenciados e 1,4% foram classificados em ambas as razões; 86% receberam ao menos um item de uso off-label e 67% ao menos um item de uso não licenciado. Os grupos terapêuticos mais prescritos foram os antibacterianos de uso sistêmico, os analgésicos, psicodélicos e antiasmáticos. Conclusão: Os resultados do presente trabalho confirmam a alta prevalência do uso off-label e não licenciados dos medicamentos em unidade de terapia intensiva pediátrica.			
Para além da bula: Prescrição “off-label” na	António Jorge Cabral, Mário	2013	Rev Port Imunoalergologia	Objetivos: Caracterização da prescrição “off-label” de fármacos para asma, rinite alérgica e eczema atópico	SCIELO	USO OFF LABEL	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
patologia alérgica em idade pré-escolar	Morais Almeida			em crianças em idade pré-escolar observadas num ambulatório diferenciado de Imunoalergologia. Métodos: Revisão de processos clínicos de crianças com idade igual ou inferior a 6 anos seguidas na consulta de Imunoalergologia, com fenótipos de asma e/ou rinite alérgica e/ou eczema atópico num total de 500 doentes observados consecutivamente de Janeiro a Junho de 2012. Os dados colhidos incluíam género, idade, diagnóstico e fármacos prescritos com as respectivas doses.			
Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos	Tatiana Aragão Figueiredo, Vera Lúcia Edais Pepe, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro	2010	Physis: Revista de Saúde Coletiva	No Brasil, apesar dos avanços da assistência farmacêutica, permanecem falhas na garantia do acesso dos cidadãos aos medicamentos pelo Estado. Nos últimos anos, vem crescendo a reivindicação de medicamentos por parte do cidadão via sistema judiciário. Os objetos dessas solicitações são tanto os medicamentos em falta na rede pública como aqueles ainda não incorporados pelo Sistema Único de Saúde. Este fenómeno pode ser analisado sob diferentes perspectivas, inclusive a sanitária, entendida aqui como os desfechos sobre a saúde dos indivíduos que demandam estes medicamentos. O	SCIELO	Registro de medicamentos AND Brasil	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				presente texto busca discutir as principais características das demandas judiciais frente aos seguintes aspectos: o uso racional de medicamentos, o uso de evidências científicas para a indicação terapêutica proposta e o quanto as demandas se justificam diante do conceito de acesso adotado pelo campo da assistência farmacêutica. Ponderações podem ser feitas no sentido de minimizar os riscos à saúde dos demandantes de medicamentos por via judicial, sobretudo quando o objeto da ação são medicamentos não pertencentes às listas de fornecimento público, ou com uso off label, ou desprovidos de registro no país. Considera-se que o Judiciário, a partir do fornecimento de medicamentos, busca garantir a saúde dos demandantes, e assim a dignidade da pessoa humana. Cabe ressaltar que este objetivo só será atingido quando a garantia da saúde estiver associada aos aspectos que certificam a segurança do paciente, inclusive no uso de medicamentos.			
A regulação em saúde no Brasil: um breve exame	George E. M. Kornis; Maria Helena	2011	<u>Physis: Revista de Saúde Coletiva</u>	Este artigo discute a experiência brasileira de regulação em saúde no período de 1999 a 2008. Buscou-se compreender as interfaces do processo	SCIELO	Registro de medicamentos AND Brasil	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
das décadas de 1999 a 2008	Braga; Marise Fagundes; Patrícia A. Baumgratz de Paula			de regulação em saúde no Brasil, sobretudo com o setor farmacêutico, identificando, historicamente, os atores e contextos referentes a esse processo. A pesquisa baseou-se na revisão bibliográfica e no levantamento das resoluções da diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Esse levantamento permitiu identificar a concentração dessas resoluções nas subáreas: medicamentos, recursos humanos e alimentos. No tocante à subárea medicamentos, a concentração se deu em três descritores: registro de medicamentos, boas práticas e substâncias sujeitas a controle especial. Além de fazer uma síntese histórica da evolução da vigilância sanitária brasileira, o artigo focalizou os aspectos regulatórios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e sua relação com a indústria farmacêutica. Portanto, o texto pautou-se pela pretensão de dar resposta à seguinte questão: será que a experiência de regulação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária está apta a enfrentar o cenário adverso gerado pela nova crise mundial, especialmente no que se refere ao setor farmacêutico? A principal conclusão do trabalho é de			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				que, apesar dos muitos desafios a serem superados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil contemporâneo, a experiência de regulação avançou bastante nesta década. Uma conclusão adicional é que esses avanços constituíram, para o setor farmacêutico, uma proteção face ao quadro adverso gerado pela crise mundial.			
Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico?	Cíntia Maria Gava, Jorge Antonio Zepeda Bermudez, Vera Lúcia Edais Pepe, André Luiz Almeida dos Reis	2010	Ciência & Saúde Coletiva	Avanços tecnológicos no último século permitiram a descoberta de vários fármacos. Sua introdução, nem sempre com ganhos terapêuticos expressivos e não destituídos de riscos, faz do registro importante momento na avaliação de novos medicamentos. Foi analisado o registro de 49 novos medicamentos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária entre 2000 e 2002 e comercializados no primeiro semestre de 2003, considerando o ganho terapêutico ante os tratamentos existentes. Predominou a produção por empresas americanas (42,9%). A maioria dos medicamentos (63,3%) foi classificada como entidade molecular nova, seguindo-se as novas associações (28,6%). Possuíam registro na Food and Drug Administration 75,5% dos medicamentos, sendo possível obter a	SCIELO	Registro de medicamentos AND Brasil	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				classificação de sua New Drug Application segundo o potencial terapêutico para 33 medicamentos, dos quais 57,6% foram classificados como padrão. Conclui-se que predomina o registro de medicamentos sem real vantagem terapêutica sobre os já existentes, fato também verdadeiro internacionalmente. São feitas sugestões à Anvisa de forma a estabelecer e divulgar informações quanto à inovação, eficácia e segurança dos novos medicamentos, já que são importantes para o consumidor, os profissionais de saúde e os gestores.			
A definição de medicamentos prioritários para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos	Durval Martins Pontes Junior, Vera Lúcia Edais Pepe, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Elisa Prestes Massena, Margareth Crisóstomo Portela,	2008	Cad. Saúde Pública	A <i>Política Nacional de Medicamentos</i> tem como importante diretriz a qualidade dos medicamentos oferecidos à população. Objetivou-se definir prioridades para análise pelo Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos. Como critério, utilizou-se a presença do medicamento em, no mínimo, três Programas de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde. Critérios adicionais foram a presença na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2002 (RENAME) e a indicação para as vinte principais causas de Anos de Vida Perdidos	SCIELO	Registro de medicamentos AND Brasil	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
	Maria do Carmo Miranda, Raulino Sabino da Silva 1			Ajustados <i>por Incapacidade (DALY)</i> . Informações do Ministério da Saúde e legislação foram fontes da pesquisa. Classificaram-se os medicamentos segundo o <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)</i> da OMS. Nos 13 programas de assistência farmacêutica, existiam 893 produtos classificados em 449 diferentes códigos ATC. Foram considerados prioritários 28 fármacos, 26 constantes na RENAME e 12 indicados nas causas de DALY. Recomenda-se, à Agência Nacional de Vigilância Sanitária e à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, estabelecer estratégia integrada para garantia de qualidade integral desses medicamentos, abrangendo qualidade laboratorial, registro, boas práticas de fabricação e informações para profissionais de saúde e população.			
Assistência segura ao paciente no preparo e administração de medicamentos	Eliana Ofelia Llapa-Rodriguez, Luciana de Santana Lôbo Silva, Max Oliveira	2017	Revista Gaúcha de Enfermagem	OBJETIVO Avaliar a conformidade da assistência e a adesão dos profissionais de enfermagem para a administração segura de medicamentos em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público de Sergipe, Brasil. MÉTODO	SCIELO	Registro de medicamentos AND Brasil	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
	Menezes ³ Júlian Katrin Albuquerque de Oliveira, Leanne Marie Currie			Estudo quantitativo, descritivo e de corte transversal realizado por meio de observação direta não participante. Coleta realizada em 2015. Amostra não probabilística, por conveniência, constituída da observação de 557 doses de medicamentos preparados e administrados. Para análise dos dados, foi utilizada estatística descritiva			
Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil	Cristiane Barata-Silva, Rachel Ann Hauser-Davis, , André Luiz Oliveira da Silva ^{3,4} , Josino Costa Moreira	2017	Cad. Saúde Colet.	<p>Introdução O desenvolvimento científico e tecnológico, assim como a adoção de políticas públicas voltadas à redução do custo dos medicamentos, tem ampliado o acesso da população a alternativas terapêuticas, as quais incluem medicamentos genéricos, biossimilares, nanomedicamentos e complexos não biológicos. As categorias já comercializadas exigem procedimentos próprios para a garantia de sua qualidade, eficácia terapêutica e segurança. Nesse contexto, o presente estudo procura realizar uma avaliação do cenário atual no Brasil sobre esse tema, apontando para situações que certamente terão de ser enfrentadas em um futuro próximo.</p> <p>Metodologia Foi realizado um levantamento de dados nas bases eletrônicas MEDLINE,</p>	SCIELO	Registro de medicamentos AND Brasil	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				<p>PubMed e SCIELO, buscando artigos originais, tanto em português quanto em inglês, indexados retrospectivamente até 1999. Foram utilizados termos de busca relevantes em língua portuguesa e inglesa. Mais de 50 artigos científicos foram encontrados.</p> <p>Resultados e Discussão A maioria dos artigos avaliados aponta problemas tanto na fabricação quanto no controle de medicamentos genéricos e biossimilares, seja no mercado internacional, seja no nacional. No entanto, novas formas medicamentosas estão sendo criadas e necessitam do desenvolvimento de legislação e de metodologias específicas para a garantia da qualidade desses produtos. Uma avaliação do atual sistema brasileiro de registro e controle da qualidade aponta falhas e, especialmente, falta de uma farmacovigilância mais bem estruturada e ativa no país.</p> <p>Conclusão O atual cenário demonstra que os órgãos responsáveis no país necessitam rever a atual sistemática utilizada na fabricação e controle de medicamentos e aprimorá-la, bem como se preparar para o enfrentamento de outras</p>			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				demandas, algumas ainda mais complexas, que já se encontram em desenvolvimento.			
Análise das demandas judiciais para aquisição de medicamentos no estado da Paraíba	Luana Couto Assis Leitão, Paulo Cesar Dantas da Silva, Andrezza Eliab Oliveira Simões, Igor Carvalho Barbosa	2016	Saude soc	O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos médico-científicos e sanitários dos mandados judiciais para fornecimento de medicamentos impetrados ao Tribunal de Justiça da Paraíba (TJ-PB) contra agentes públicos no estado da Paraíba. Teve caráter descritivo, transversal, e foi realizado no Tribunal de Justiça da Paraíba. Foram analisados processos de medicamentos julgados na segunda instância entre os anos de 2009 e 2010 com decisão definitiva. Quanto às evidências científicas da eficácia e segurança, os medicamentos foram avaliados por meio de revisões sistemáticas na base de dados do Centro Cochrane do Brasil. Os grupos de medicamentos solicitados com maior frequência foram os agentes neoplásicos, seguidos de insulinas e antagonistas da angiotensina II. Os custos com medicamentos antineoplásicos representaram 76% do gasto total com demandas judiciais, representando um custo aproximado de R\$ 343 mil por mês. Desses, um item não tinha registro em órgão sanitário	SCIELO	Registro de medicamentos AND Brasil	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				brasileiro. Os resultados apontam para um elevado número de demandas judiciais com prevalência de solicitações de medicamentos padronizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), dos quais os antineoplásicos obtêm destaque e reforçam a necessidade de revisão da Política Nacional de Assistência Farmacêutica tanto das estratégias de implantação como da premência em ampliar a relação de medicamentos disponibilizados pelo SUS.			
Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil	Marina Amaral de Ávila MachadoI, Francisco de Assis Acurcio, Cristina Mariano Ruas Brandão, Daniel Resende Faleiros, Augusto Afonso Guerra Jr,	2011	Rev. Saúde Pública	<p>OBJETIVO: Analisar o perfil dos requerentes e dos medicamentos pleiteados em ações judiciais.</p> <p>MÉTODOS: Estudo descritivo sobre 827 processos judiciais com 1.777 pedidos de medicamentos de 2005 a 2006 no Estado de Minas Gerais. Avaliaram-se os tipos de atendimento no sistema de saúde e a representação dos autores junto ao Poder Judiciário. Os medicamentos foram descritos segundo registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, essencialidade, inclusão programática no Sistema Único de Saúde e evidências de eficácia.</p> <p>RESULTADOS: Mais de 70% dos autores foram atendidos no sistema</p>	SCIELO	Registro de medicamentos AND Brasil	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
	Mariângela Leal Cherchiglia, Eli Iola Gurgel Andrade			<p>privado de saúde e 60,3% foram representados por advogados particulares. O diagnóstico mais freqüente foi o de artrite reumatóide (23,1%) e os imunossupressores foram os medicamentos mais solicitados (principalmente adalimumabe e etanercepte). Aproximadamente 5% dos medicamentos pleiteados não eram registrados na Agência, 19,6% estavam presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, 24,3% compunham o Programa de Medicamentos de Alto Custo e 53,9% apresentavam evidência consistente de eficácia. Dentre os medicamentos não disponíveis no sistema público, 79,0% apresentavam alternativa terapêutica nos programas de assistência farmacêutica.</p> <p>CONCLUSÕES: O fenômeno da judicialização na saúde pode indicar falhas do sistema público de saúde, uma vez que há solicitações de medicamentos constantes de suas listas. Todavia, constitui um obstáculo para a prática do uso racional de medicamentos e para a consolidação das premissas da Política Nacional de Medicamentos, principalmente quando são solicitados medicamentos sem comprovação de eficácia e não</p>			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				padronizados pelo Sistema Único de Saúde.			
Composição dos gastos privados com medicamentos utilizados por aposentados e pensionistas com idade igual ou superior a 60 anos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil	Marina Guimarães LimaI; Andréia Queiroz RibeiroI; Francisco de Assis AcurcioI; Suely RozenfeldII; Carlos Henrique KleinI	2007	Cadernos de Saúde Pública	O objetivo do presente estudo foi analisar a composição dos gastos privados com medicamentos utilizados por indivíduos com 60 anos ou mais de idade, em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. A população estudada foi uma amostra representativa de aposentados e pensionistas do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) nessa faixa etária e residentes no Município de Belo Horizonte, entrevistados em um inquérito domiciliar. Foram calculados os gastos mensais com medicamentos obtidos no setor privado e analisada a sua composição considerando as características dos medicamentos. Responderam ao inquérito 667 indivíduos. Foi observado um gasto mensal privado médio de R\$ 122,97 (US\$ 38,91) com os medicamentos utilizados pelos participantes. Os grupos terapêuticos que representaram uma maior proporção dos gastos totais foram: sistema cardiovascular (26%), sistema nervoso (24%) e trato alimentar e metabolismo (15%). Em relação à categoria de registro dos medicamentos utilizados, os medicamentos de	SCIELO	Registro de medicamentos AND Brasil	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				referência foram responsáveis por uma maior proporção dos gastos totais (54%). Os resultados deste estudo podem subsidiar políticas destinadas a melhorar o acesso a medicamentos e às condições sanitárias da população idosa brasileira.			
Elaboração e validação de Lista de Verificação de Segurança na Prescrição de Medicamentos	Aline de Oliveira Meireles Pires, Maria Beatriz Guimarães Ferreira, Kleiton Gonçalves do Nascimento, Márcia Marques dos Santos Felix, Patrícia da Silva Pires, Maria Helena Barbosa	2017	Rev. Latino-Am. Enfermagem	Objetivo: elaborar e validar um instrumento tipo checklist para identificar a adesão às recomendações na estrutura das prescrições de medicamentos, a partir do Protocolo do Ministério da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Método: pesquisa metodológica, conduzida por meio do processo de validade e análise de confiabilidade, com amostra de 27 prescrições eletrônicas. Resultados: análises realizadas confirmaram a validade de conteúdo e a confiabilidade da versão do instrumento. A validade de conteúdo, obtida por meio da avaliação de juízes, foi considerada satisfatória por contemplar itens que representam a adesão às recomendações na estrutura das prescrições de medicamentos. A confiabilidade, avaliada por interobservadores, apresentou-se excelente (ICC=1,00) e de concordância perfeita (K=1,00).	SCIELO	segurança de medicamentos	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				Conclusão: o instrumento Lista de Verificação de Segurança na Prescrição de Medicamentos demonstrou-se válido e confiável para o grupo estudado. Espera-se que este estudo possa contribuir para a prevenção de eventos adversos, bem como para a melhoria da qualidade da assistência e segurança no uso de medicamentos.			
Registro e incorporação de tecnologias no SUS: barreiras de acesso a medicamentos para doenças da pobreza?	Rafael Santos Santana 1 Evandro de Oliveira Lupatini 1 Silvana Nair Leite	2017	Ciênc. saúde coletiva	O presente trabalho buscou verificar os aspectos relacionados ao registro sanitário e à incorporação de tecnologias no SUS para as doenças da pobreza. Trata-se de estudo exploratório, descritivo, desenvolvido entre janeiro e maio de 2016, em que foram realizados levantamentos e análises de documentos nos sítios eletrônicos da Anvisa, FDA, EMA, Conitec e Sistema Saúde Legis. Verificou-se um total de 132 medicamentos elencados na Rename 2014 para atendimento específico das doenças da pobreza, sendo que mais de um terço (49) possuem apenas um produtor nacional e outros 24 não possuem registro no país. No período de 2006 a 2014 houve crescimento de 46% do número de medicamentos na Rename para tais doenças. Apesar dos avanços do SUS nos campos da	SCIELO	segurança de medicamentos	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				regulação e incorporação de tecnologias, dado o desinteresse de mercado e a condição de negligência para as doenças da pobreza, a atuação do Estado é imprescindível para garantir o acesso às melhores terapias disponíveis, visando à redução das iniquidades em saúde. Infere-se que o Brasil precisa avançar na regulação e incorporação de medicamentos sem interesse mercadológico, agenda inconclusa que pode gerar barreiras de acesso às tecnologias para as populações vulneráveis.			
Uso racional de medicamentos antineoplásicos e ações judiciais no Estado de São Paulo	Luciane Cruz, LopesI, Silvio Barberato-FilhoI, Augusto Chad Costa, Claudia Garcia Serpa Osoriode-Castro	2010	Rev. Saúde Pública	<p>OBJETIVO: Avaliar a racionalidade das ações judiciais e pedidos administrativos recebidos pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo segundo evidências científicas de eficácia e segurança.</p> <p>MÉTODOS: Estudo descritivo, transversal, baseado em informações da Secretaria de Saúde sobre os medicamentos antineoplásicos solicitados por via judicial, com maior impacto financeiro para o Sistema Único de Saúde em 2006 e 2007. Os fármacos foram avaliados quanto às evidências clínicas de eficácia e segurança, com base na classificação do Micromedex®, em metanálises e</p>	SCIELO	segurança de medicamentos AND eficácia	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				<p>revisões sistemáticas. As indicações foram confrontadas com aquelas aprovadas em agências reguladoras.</p> <p>RESULTADOS: Os medicamentos bevacizumabe, capecitabina, cetuximabe, erlotinibe, rituximabe, imatinibe e temozolomida geraram gastos superiores a R\$ 40 milhões para atender 1.220 solicitações, com custo médio de R\$ 33,5 mil por paciente. Os estudos selecionados não recomendam parte das indicações dos medicamentos prescritos. Cerca de 17% dos pedidos não tinham evidência para a indicação mencionada no pleito, o que equivale a um gasto inadequado de, no mínimo, R\$ 6,8 milhões.</p> <p>CONCLUSÕES: Os resultados reforçam a necessidade de qualificação técnica para tratar as demandas judiciais e exige capacitação dos profissionais no manejo da literatura científica, na seleção adequada dos fármacos e na escolha da melhor conduta terapêutica para cada condição clínica. Dessa forma será possível garantir o acesso a tecnologias eficazes e seguras, e assim aprimorar o modelo de assistência farmacêutica em oncologia.</p>			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a doença de Fabry no Rio Grande do Sul	Dailor Sartori Junior, Paulo Gilberto Cogo Leivas, Mônica Vinhas de Souza, Bárbara Corrêa Krug, Giacomo Balbinotto, Ida Vanessa Doederlein Schwartz	2012	Ciência & Saúde Coletiv	A judicialização do acesso a medicamentos de alto custo para doenças genéticas raras, como a doença de Fabry (deficiência de alfa-galactosidase A), é um fenômeno crescente e pouco estudado de forma sistemática. Realizou-se um estudo observacional, transversal e retrospectivo para caracterizar as ações judiciais relativas ao acesso ao tratamento da doença de Fabry por terapia de reposição enzimática no estado do Rio Grande do Sul até 2007. Foram identificadas 13 ações e 17 demandantes. Onze solicitaram alfa e 6 betagalactosidase. Figuraram como réus o estado do RS, a União e 5 municípios, em litisconsórcio ou não. Houve 13 pedidos de antecipação da tutela, 12 concedidos, e 2 sentenças, ambas procedentes. "Risco de morte" foi alegado, por médicos, em 4 prescrições e, por advogados, nas 13 ações. Os dados sugerem a ausência de discussões que envolvam conjuntamente aspectos de eficácia e segurança médicas, custo-efetividade, impacto econômico e argumentos jurídico-constitucionais, sendo necessária uma política específica para doenças genéticas raras que padronize o acesso aos tratamentos.	SCIELO	segurança de medicamentos AND eficácia	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
A percepção da comunidade sobre a atuação do Serviço de Atenção Farmacêutica em ações de educação em saúde relacionadas à promoção do uso racional de medicamentos	Eduardo Rocha Vinholes; Graziela Modolon Alano; Dayani Galato	2009	Saúde Soc.	A educação em saúde visa democratizar o acesso ao conhecimento e tornar os indivíduos da comunidade capazes de atuar como corresponsáveis na promoção da saúde. O objetivo deste trabalho foi apresentar a experiência do Serviço de Atenção Farmacêutica em ações na comunidade com vistas a promover o uso racional de medicamentos. Utilizou-se uma abordagem qualitativa, do tipo pesquisa-ação. Realizou-se a descrição da experiência e o levantamento das percepções dos responsáveis pelos grupos envolvidos nas palestras. Foram realizadas 22 palestras alcançando 565 participantes; os temas pré-selecionados envolviam assuntos como polimedicação, automedicação e adesão terapêutica, e os que surgiram no decorrer das palestras foram classificados como temas emergentes, representados por experiências dos participantes quanto às doenças e suas formas de tratamento, os efeitos colaterais de medicamentos, o manejo não farmacológico de problemas de saúde, qualidade, segurança e eficácia de medicamentos genéricos e o acesso aos medicamentos. Na percepção dos líderes dos grupos foi mencionado que as palestras contribuíram para o uso	SCIELO	segurança de medicamentos AND eficácia	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				racional de medicamentos, proporcionando a mudança de postura, segundo alguns relatos. As palestras colaboraram para reforçar que o papel da equipe de saúde não é apenas o de permitir o acesso aos medicamentos, mas também de garantir o seu uso correto. Essa experiência destaca a ação do farmacêutico como profissional da saúde e o papel que desempenha na promoção do uso racional de medicamentos, empregando nesta ação, além do conhecimento científico, habilidades para usar as experiências da população no ato de ensinar, respeitando o indivíduo e tornando-o ativo nesse processo.			
Utilização de medicamentos off-label e não licenciados em terapia intensiva neonatal	Haline Tereza Matias de Lima Costa	2017	Universidade do Rio Grande do Norte	OBJETIVO: Identificar a prescrição de medicamentos off-label e não licenciados utilizados em recém-nascidos (RN) hospitalizados em UTIN, além de avaliar frequência de IMM e seus fatores de risco.	BDTD	Uso OFF LABEL	Dissertação
Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de	Luciana dos Santos	2009	Universidade Federal do Rio Grande do Sul	Descrever o uso e determinar a prevalência de medicamentos potencialmente perigosos e de uso off label e não aprovados em prescrições de unidades de pediatria geral de um hospital universitário no sul do Brasil. Método: Estudo transversal, realizado de novembro de 2007 a janeiro de 2008,	BDTD	Uso OFF LABEL	Dissertação

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
um hospital universitário				<p>envolvendo pacientes até 14 anos de idade, com período de internação superior a 24 horas. Pacientes de unidades de terapia intensiva e oncologia pediátrica foram excluídos. A classificação quanto aos critérios de aprovação da Food and Drug Administration foi realizada pela fonte terciária DrugDex-Micromedex e a classificação dos potencialmente perigosos, pelo Institute for Safe Medication Practices. Resultados e discussão: No período de estudo foram analisadas 342 prescrições de 342 pacientes. O sexo masculino foi o mais frequente (57%) e mais da metade dos pacientes já apresentavam doenças crônicas à internação. Analgésicos foi a classe terapêutica mais prescrita (26,9%) e entre os off label, os antiespasmódicos (31,5%) foram os mais prevalentes. Das prescrições analisadas, aproximadamente 39% tiveram pelo menos um medicamento de uso off label prescrito, principalmente em relação à indicação terapêutica (38,4%) e à idade (21,9%), e 11,8% dos pacientes fizeram uso de fármacos não aprovados. Do total de itens (2026), cerca de 6% foram classificados como potencialmente perigosos, destacando-se os</p>			

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				analgésicos opióides (35%). Não houve relação de associação entre medicamentos de uso off label e os potencialmente perigosos. Conclusão: As frequências encontradas de medicamentos off label e não aprovados estão de acordo com a literatura e podem ser consideradas elevadas. Os potencialmente perigosos, apesar da baixa prevalência, oferecem risco pelos efeitos prejudiciais que possam vir a causar nos pacientes. Assim, os medicamentos em destaque neste estudo representam uma preocupação constante em hospitais.			
Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma análise observacional e retrospectiva	Anna Paula de Sá Borges	2012	Universidade de São Paulo	O presente estudo analisou as prescrições medicamentosas realizadas para crianças hospitalizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, com a finalidade de estabelecer o perfil de utilização de medicamentos de acordo com os critérios de aprovação e indicação da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da Food and Drugs Administration (FDA)	BDTD	Uso OFF LABEL	Dissertação
Judicialização da saúde e a efetivação do acesso a	Rayssa Gabrielle Pereira de Castro	2016	Universidade de Taubaté	Como objetivo do presente estudo, buscou-se caracterizar o perfil das demandas judiciais em Imperatriz-MA, especialmente no tocante ao acesso aos	BDTD	Uso OFF LABEL	Dissertação

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
medicamentos em Imperatriz - MA				medicamentos e Política de Assistência Farmacêutica, conhecendo para tal, as decisões judiciais datadas no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, ajuizadas contra a Secretária Municipal de Saúde em Imperatriz-MA, identificando os medicamentos e programas alojados dentro da Política de Assistência Farmacêutica, alvos em maior grau de demandas judiciais e apresentando as principais negativas ao acesso de medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica.			
Perfil das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos no município de Rio Largo - AL	Universidade Federal de Alagoas	2016	Universidade Federal de Alagoas	A saúde é considerada um direito social, devendo o estado promover e garantir o acesso universal e igualitário as suas ações e serviços. A Lei nº 8.080/90 estabelece que o Sistema Único de Saúde (SUS) deve executar ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica, explicitando a importância do acesso aos medicamentos para integralidade da assistência. Apesar da criação de vários programas e estratégias, nem sempre a assistência farmacêutica implementada atende às necessidades do paciente, possibilitando sua reivindicação por via judicial. O município de Rio Largo vem sendo obrigado a cumprir mandados judiciais	BDTD	Uso OFF LABEL	Dissertação

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				para fornecimento de medicamentos desde 2007. A proposta é avaliar o perfil das demandas judiciais para fornecimento de medicamentos impetradas contra o município de Rio Largo, estado de Alagoas. Trata-se de um estudo transversal, com abordagem metodológica quantitativa. A fonte primária de dados foi o processo judicial solicitando medicamento impetrado por cidadão contra o município de Rio Largo durante o período de 2007 a 2014. As variáveis investigadas foram: perfil sócio demográfico do autor da ação, características processuais, médico-sanitárias e político-administrativas das ações judiciais			
Judicialização do direito à saúde: uma análise acerca do fornecimento judicial de medicamentos no estado de Pernambuco	Lívia Dias Barros	2016	Universidade Federal de Pernambuco	O objetivo, ao se utilizar da quantificação a partir da probabilidade na análise das decisões judiciais, com obtenção de resultados aproximados e não uma verdade absoluta, permite visualizar uma tendência e discutir, a partir de dados da realidade, os vários argumentos e problemáticas acerca do fornecimento de medicamento por via judícia	BDTD	Uso OFF LABEL	Dissertação
Judicialização da saúde : como reduzir os gastos	Israel Silva de Moraes	2016	Universidade de Brasília	O presente trabalho teve por objetivo identificar variáveis relevantes para a diminuição dos gastos com ações	BDTD	Uso OFF LABEL	Dissertação

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
do Ministério da Saúde ?				judiciais em âmbito federal, tendo como base quatro dimensões categóricas relativas à judicialização da saúde e ordenar agendas de ações para o Ministério da Saúde Para tanto, primeiramente foi realizado um estudo bibliográfico sobre o tema, que permitiu identificar as dimensões sociodemográfica, processual, médico-sanitária e político-administrativa.			
Prescrição <i>off-label</i>, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português	Carla Barbosa Mafalda Francisco Matos	2016	Cad. Ibero-Amer. Dir. Sanit., Brasília	A prescrição <i>off-label</i> de medicamentos é não só uma prática comum e amplamente aceita, como também incontornável nos sistemas de saúde modernos. Perante a ausência de terapia eficaz, o médico não pode ficar sujeito ao tempo necessário para que todo o processo de aprovação de um determinado uso para um determinado medicamento se desenvolva. No entanto, apesar de se mostrar urgente, ainda não existe uma regulamentação desse tipo de receita médica em Portugal (ou mesmo na Europa). Como uma prerrogativa do médico, a liberdade terapêutica deve garantir o respeito pelo paciente, razão pela qual deve ser plenamente informado. É imperativo que o paciente conheça aquela terapia	GOOGLE ACADEMICO	Uso OFF LABEL	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				particular, os seus potenciais riscos e benefícios e as razões que levaram o médico a prescrever <i>off-label</i> . Todas as informações devem, por isso, ser claramente anotadas nos registos clínicos do paciente de modo garantir uma efetiva proteção tanto para o paciente como para o médico. Embora não exista, ainda, consenso quanto à prescrição <i>off-label</i> , em 2014 a Direção Geral de Saúde portuguesa emitiu uma norma que recomenda a obtenção do consentimento informado, sob a forma escrita, para os casos de uso <i>off-label</i> de medicamentos. O problema reside na seguinte questão: como ajustar essa recomendação com a crescente informatização dos registos clínicos e com mecanismos como a Plataforma de Dados de Saúde Português? Na verdade, este é um problema comum. Recentemente, a FDA (Food and Drug Administration, EUA) publicou um projeto que fornece, precisamente, recomendações sobre procedimentos utilizando um consentimento informado eletrónico.			
Prescrição de medicamentos off-label - Liberdade e	Rita Roque de Pinho	News Farma	2019	A prescrição de medicamentos off-label é uma prática usual relativamente a determinados medicamentos. Importa por isso analisar a relevância e	GOOGLE ACADEMICO	Uso OFF LABEL	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
responsabilidade				os motivos que a justificam, bem como as implicações práticas que a mesma poderá ter a nível jurídico.			
A situação atual do mercado da saúde suplementar no Brasil e apontamentos para o futuro	Ceres Albuquerque Márcia Franke Piovesan Isabela Soares Santos ; Ana Cristina Marques Martins Artur Lourenço Fonseca Daniel Sasson Kelly de Almeida Simões	Ciência & Saúde Coletiva, 13(5):1421-1430, 2008	2008	O artigo tem por objetivo descrever a situação do mercado de planos privados de assistência médica no Brasil, no período de 2000 a 2006. Analisa a situação atual no que tange aos beneficiários, às operadoras e aos planos de saúde e destaca algumas possíveis tendências sinalizadas pelo estudo. Apresenta o perfil dos beneficiários e a cobertura por planos na população. Discute a expansão dos planos coletivos, a redução dos planos individuais, bem como a acentuada concentração de beneficiários em poucas operadoras, identificando que, apesar de tratar-se de um mercado concentrado, há mais beneficiários em planos com abrangência municipal ou regional do que em planos nacionais. Por fim, aborda aspectos relacionados aos recursos financeiros, entre eles o incentivo governamental para o setor e conclui sinalizando a necessidade de estudos para melhor conhecer a dinâmica do mercado de planos privados de saúde. Palavras-chave Planos privados de saúde, Saúde suplementar, Operadoras de planos	GOOGLE ACADEMICO	Uso OFF LABEL	Artigo

Título	Autores	Ano	Periódico	Objetivo do Artigo	Base de dados	Palavras-chave utilizadas	Tipo de Literatura
				privados de saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar			

**APÊNDICE B – ARTIGO – A VISÃO JURÍDICA DO USO DO
MEDICAMENTO *OFF LABEL* NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR
(2018)**

Cadernos Ibero-Americanos
de Direito Sanitário

Cuadernos Iberoamericanos
de Derecho Sanitario



A Visão Jurídica do Uso do Medicamento *off label* no âmbito da Saúde Suplementar

The Legal View of the Use of the off-label Drug in the scope of Supplementary Health

La Visión Jurídica del Uso del Medicamento *off label* en el ámbito de la Salud Suplementaria

Marilusa Cunha da Silveira¹

RESUMO: **Objetivo:** Este artigo tem o objetivo analisar do ponto de vista sobre o tema do uso do medicamento *off label* no âmbito da Saúde Suplementar. **Metodologia:** foi realizado uma revisão da legislação pátria, consultando o inteiro teor das leis e normas que constituem o tema. Foram consultadas as bases de dados legislativos do Senado Federal, bem como a base legal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Resultados:** há fartura de normas legais para a regulamentação da matéria, sendo que toda a política de tratamento deste tema está consubstanciada na base da pirâmide hierárquica de leis, ou seja, nas portarias e instruções normativas. **Conclusão:** A existência de previsão de cobertura da doença ou patologia no contrato, há liberdade de prescrição de medicamentos *off label* pelo médico assistente se aplica.

Palavras-chave: Saúde Suplementar. Direito à Saúde. Preparações Farmacêuticas.

ABSTRACT: **Objective:** This article aims to analyze from the point of view on the subject of the use of the off label drug in the scope of Supplementary Health. **Methods:** a review of the national legislation has been carried out, consulting the entire content of the laws and norms that constitute the theme. The legislative databases of the Federal Senate were consulted, as well as the legal basis of the National Sanitary Surveillance Agency and the National Supplementary Health Agency. **Results:** There are plenty of legal norms for the regulation of the matter, and the whole treatment policy of this theme is based on the hierarchical pyramid of laws, that is, in ordinances and normative instructions. **Conclusion:** The existence of predicted coverage of the disease or pathology in the contract, there is freedom of prescription of off-label medications by the attending physician applies.

Keywords: Supplementary Health. Right of Health. Pharmaceutical Preparations

RESUMEN: **Objetivo:** Este artículo tiene el objetivo de analizar desde el punto de vista sobre el tema del uso del medicamento *off label* en el ámbito de la Salud Suplementaria. **Metodología:** se realizó una revisión de la legislación patria, consultando el entero contenido de las leyes y normas que constituyen el tema. Se consultaron las bases de datos legislativos del Senado Federal, así como la base legal de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria y la Agencia Nacional de Salud Suplementaria. **Resultados:** hay abundancia de normas legales para la reglamentación de la materia, siendo que toda la política de tratamiento de este tema está consubstanciada en la base de la pirámide jerárquica de leyes, o sea, en las

¹ Mestranda em Desenvolvimento e Políticas Públicas pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Contadora e Analista de Gestão em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz. E-mail: marilusa.silveira@fiocruz.br.



ordenanzas e instruções normativas. **Conclusión:** La existencia de previsión de cobertura de la enfermedad o patología en el contrato, hay libertad de prescripción de medicamentos fuera de etiqueta por el médico asistente se aplica.

Palabras-clave: Salud Suplementaria. Derecho a la Salud. Preparación Farmacéuticas

Introdução

O artigo trata da análise legal e normativa da possibilidade da prescrição de medicamento *off label* no âmbito da saúde suplementar. É um tema bastante caro para aqueles que estudam o Direito Sanitário, posto que no âmbito da assistência à saúde pública, tal uso se dá apenas com ordem judicial. A temática fez nascer a curiosidade de um estudo mais profundo da legislação, a fim de conhecer, se a saúde suplementar, por suas atribuições e características autoriza a prescrição desse uso não registrado para certos medicamentos.

O Direito à Saúde no Brasil

A Constituição da República, em seu art. 1º inciso III traz dentre seus princípios fundamentais o da dignidade da pessoa (1), o que faz da vida um dos valores máximos da nossa ordem jurídica. No conseqüente, tudo o que é relacionado à vida, como expressão da dignidade da pessoa, recebe proteção de modo pleno e na forma de prestações positivas por parte do Estado.

Pela magnitude axiológica do direito à vida e na perspectiva das ações e políticas positivas em favor da sua garantia, o legislador constitucional sediou o direito à saúde dentre os direitos sociais com *status* de garantia fundamental.

Nessa condição, o direito à saúde assume a primazia e preferência na ordem jurídica em face de outros direitos, mesmo que sediados no próprio texto da Lei Maior.

Daí porque, nessa linha de valoração de direitos, a Constituição da República orientou o direito à saúde sob a égide dos princípios da universalidade, integralidade e equidade, mediante a garantia de acesso do cidadão às ações e aos serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde (1).

A abrangência ditada pela norma constitucional de integralidade e de universalidade traz como objeto de alcance a garantia do direito à saúde e a assistência farmacêutica (1).



Vê-se, portanto, que a dimensão protetiva e positiva do direito à saúde é ampla e abrangente, justamente para dar azo à integralidade, universalidade e equidade como estruturantes e norte operacional e executivo das ações e políticas neste campo.

Importante observar, entretanto, que estes princípios e ditames não estão dirigidos apenas para o Estado e a Sociedade, mas também a todos os atores privados que atuam no campo da saúde, independentemente do tipo de atividade específica.

Isto porque a Constituição da República adotou a livre iniciativa como fundamento da República Federativa do Brasil, elencando-a, de igual forma, como fundamento da ordem econômica nacional. É o que se afere nos artigos 1º, IV e 170, caput, do texto constitucional (1).

A adoção de sistema fundado na livre iniciativa não relegou o Estado ao papel de mero observador das atividades dos particulares. Prevendo a eventual necessidade de disciplinar a exploração de empreendimentos privados, o parágrafo único do artigo 170 da CF/88 permitiu ao Poder Público, nos casos previstos em lei, inclusive, conforme a hipótese, condicionar o desempenho de determinadas atividades à autorização prévia do Estado²

Fica claro assim, que em nossa ordem constitucional, especialmente no campo das garantias fundamentais, a liberdade de iniciativa é uma liberdade relativa e potencialmente normatizada (*libertas secundum legem*). Daí que não se pode confundir livre iniciativa com princípios exclusivamente de mercado, mas, ao reverso, reafirme-se, a prioridade e supremacia é do bem maior guarnecido, que no nosso caso é a saúde.

É, pois, sob o contexto constitucional delineado que deve ser encarada a garantia constitucional do direito à saúde, com a necessária previsão da assistência farmacêutica, e, para ser mais específico na matéria aqui em discussão, do uso *off label* de medicamentos.

O registro do medicamento no Brasil

No contexto da garantia social do direito à saúde é que se insere a questão específica dos medicamentos, seja no que tange à assistência farmacêutica ou seja no que toca à própria possibilidade de serem produzidos e colocados para consumo.

Nesse diapasão, é possível asseverar que a Lei nº 6.360/76 (2) foi recepcionada pela ordem constitucional de 1988 como principal baliza regulatória do mercado de

² Exemplo claro é o registro de medicamentos, segundo a Lei 6.360 de 1976 (3)



medicamentos e de outros produtos submetidos ao chamado regime jurídico-administrativo da vigilância sanitária. E, segundo seu artigo 12, os produtos nele previstos apenas podem ser introduzidos no mercado após seu registro junto ao Ministério da Saúde³ (3).

Particularmente, no que pertine aos medicamentos, o artigo 16, II, da citada lei, condiciona seu registro, dentre outros requisitos, à demonstração científica da segurança e eficácia de seu uso proposto, como visto na transcrição adiante trazida:

Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (...)
II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;

A competência para a concessão de registro de medicamentos foi transferida à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, autarquia em regime especial que também recebeu competência normativa para regulamentar os requisitos técnicos necessários para a proteção da saúde pública no país (3).

Art. 7º Compete à Agência proceder à implementação e à execução do disposto nos incisos II a VII do art. 2º desta Lei, devendo: (...)
III - estabelecer normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de vigilância sanitária; (...)
IX - conceder registros de produtos, segundo as normas de sua área de atuação;
Art. 8º Incumbe à Agência, respeitada a legislação em vigor, regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública.
§1º Consideram-se bens e produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária pela Agência:
I - medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias;

Diante dos argumentos expostos, é possível concluir que o comércio de medicamentos no Brasil é atividade econômica regulada pelo Estado, sendo seu exercício condicionado à autorização prévia do Poder Público, denominada no país de registro. O registro equivale, nesse sentido, à autorização administrativa de introdução ao mercado, e se encontra

³ Competência transferida para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária pela Lei nº 9.782/99



precipuamente vinculado à demonstração científica da segurança e eficácia do medicamento em questão.

Assim, temos que o regime ordinário adotado no Brasil para medicamentos de uso humano é caracterizado pelo estabelecimento legal de competência administrativa para a autorização prévia de sua introdução no mercado, ficando igualmente estabelecida a competência regulamentar da Administração Pública para estabelecer os critérios técnicos para a aferição da segurança e eficácia dos produtos em questão.

Confira-se neste sentido, à guisa de exemplo e por correlação mais frequente com o uso *off label* de medicamentos, as exigências trazidas pela RDC de nº 60, de 2014 (4), no que tange às condições e requisitos para aprovação, de produtos sintéticos, de medicamento novo ou nova indicação terapêutica de medicamento já registrado, *in verbis*:

Art. 23. Esta seção se refere ao registro de medicamento com IFA não registrado no país, seus novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados, igualmente não registrados.

Art. 24. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções III e IV do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

I - relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo:

- a) relatório de ensaios não-clínicos; e
- b) relatório de ensaios clínicos fase I, II e III.

II - plano de Farmacovigilância, de acordo com a legislação específica vigente.

§ 1º Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância disposto no inciso II.”

Art. 35. Esta seção se refere ao registro de nova indicação terapêutica no país, para um medicamento já registrado na mesma forma farmacêutica e mesma concentração.

Art. 36. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções III e IV do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

I - justificativa técnica para o registro;
II - relatório de segurança e eficácia de acordo com o guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável; e

III - plano de Farmacovigilância adequado à nova indicação terapêutica, de acordo com a legislação específica vigente.



Note-se a centralidade da regra na questão da segurança e eficácia, já que nestes dois fatores é que se concentram a primazia da atividade sanitária em matéria de medicamentos, tanto no pré quanto no pós registro.

No mesmo diapasão, a norma que cuida do registro de medicamentos biológicos – RDC de nº 55, de 2010 (4), que expressamente dispõe, *in verbis*:

Art. 18. Todas as indicações terapêuticas solicitadas no registro, para o produto biológico novo ou produto biológico, devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos apensados ao dossiê de registro do produto, conforme estabelecido nesta Resolução.

Assim é porque as indicações terapêuticas são absolutamente cruciais, condicionando não apenas a realização dos estudos clínicos do produto, mas também o controle do respectivo uso na farmacovigilância, haja vista que os fármacos são aprovados segundo o perfil de benefício/risco que apresentam para tratamento de patologias específicas, bem definidas e – segundo os estudos conduzidos - apenas para estas.

Pode-se dizer que o registro de medicamento representa a atuação administrativa e técnica de um ente público com competência específica para tal autorização, e, é um ato administrativo vinculado ao conteúdo técnico/científico submetido para exame do agente sanitário, de modo que ao final da análise do dossiê técnico de registro ou pós-registro, conforme o caso, a utilização do medicamento fica adstrita às conclusões e delimitações que são representadas pelas indicações constantes da respectiva bula ("label"), segundo consta da RDC de nº 47, de 2009 (5).

Uso de Medicamentos *off label* – conceito e visão geral

Cada medicamento registrado no país recebe a aprovação da ANVISA para uma ou mais indicações, as quais precisam ser comprovadas por meio da apresentação de estudos clínicos robustos e confiáveis. A partir de sua aprovação pelo órgão sanitário, a indicação do medicamento passa a constar em sua bula, sendo aquela respaldada pela Agência e a que atende ao determinado no art. 12, da Lei nº 6.360, de 1976 (2)

O uso *off label* não tem regulamentação específica no Brasil, mas decorre de prerrogativas do médico assistente, conforme previsão do Código de Ética Médica (6), do Conselho Federal de Medicina – CRM, *in verbis*:



Art. 32. Deixar de usar todos os meios disponíveis de diagnóstico e tratamento, cientificamente reconhecidos e a seu alcance, em favor do paciente.

Pela distribuição de competências operada pela ordem jurídica, não cabe a ANVISA regular a atividade dos médicos, cabendo a este decidir o que é mais adequado para o seu paciente tendo em conta todas as circunstâncias do caso concreto.

Neste sentido o Parecer CFM de nº 55, de 2016 (7), *in verbis*:

O Parecer CFM nº 2/2016 determina que os procedimentos médicos *off-label* são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos e sua indicação e prescrição são de responsabilidade do médico'. Isso significa que o médico que os prescreve assume a incumbência pelos possíveis riscos dessa conduta. O paciente deve ser informado e deve dar o seu consentimento livre e esclarecido.

As hipóteses mais comuns que podem ser tomadas como *off label* possuem algumas das seguintes circunstâncias, basicamente previstas na RDC de nº 09, de 2015 (8), no Parágrafo Único do art. 2º, *in verbis*:

[...] possui indicações diferentes daquelas que constam na bula do medicamento;

- usado em posologias não comuns;
- a via de administração do medicamento é diferente da preconizada;
- a administração ocorre em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado;
- a administração do medicamento é feita para tratamento de doenças que não foram estudadas;
- indicação terapêutica é diferente da aprovada para o medicamento;
- administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas;
- uso de medicamentos importados e substâncias químicas sem grau farmacêutico.

Havendo uma ou mais das características acima na prescrição médica a mesma estará enquadrada dentro do conceito de medicamento *off label*.

Interessante conferir a manifestação da Agência acerca do tema, segundo se extrai do comunicado obtido por comunicação no Portal ANVISA (9):

Cada medicamento registrado no Brasil recebe aprovação da Anvisa para uma ou mais indicações, as quais passam a constar na sua bula, e que são as respaldadas pela Agência. O registro de medicamentos novos é concedido desde que sejam comprovadas a qualidade, a eficácia e a segurança do medicamento, sendo as duas últimas baseadas na avaliação de estudos clínicos realizados para testá-lo para essas indicações.



Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação isso não implica que esta seja a única possível, e que o medicamento só possa ser usado para ela. Outras indicações podem estar sendo, ou vir a ser estudadas, as quais, submetidas à Anvisa quando terminados os estudos, poderão vir ser aprovadas e passar a constar da bula. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por exemplo, ampliar o uso do medicamento para outra faixa etária, para uma fase diferente da mesma doença para a qual a indicação foi aprovada, ou para uma outra doença, assim como o uso pode se tornar mais restrito do que inicialmente se aprovou.

Uma vez comercializado o medicamento, enquanto as novas indicações não são aprovadas, seja porque as evidências para tal ainda não estão completas, ou porque a agência reguladora ainda as está avaliando, é possível que um médico já queira prescrever o medicamento para um seu paciente que tenha uma delas. Podem também ocorrer situações de um médico querer tratar pacientes que tenham uma certa condição que, por analogia com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, ele acredite possam vir a se beneficiar de um determinado medicamento não aprovado para ela.

Quando o medicamento é empregado nas situações descritas acima está caracterizado o uso *off label* do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula. O uso *off label* de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Há casos mesmo em que esta indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos. Tais indicações possivelmente nunca constarão da bula do medicamento porque jamais serão estudadas por ensaios clínicos⁴.

O que é uso *off label* hoje pode vir a ser uso aprovado amanhã, mas nem sempre isso ocorrerá. O que é *off label* hoje, no Brasil, pode já ser uso aprovado em outro país. Não necessariamente o medicamento virá a ser aprovado aqui, embora frequentemente isso vá ocorrer, já que os critérios de aprovação estão cada vez mais harmonizados internacionalmente.

A aprovação no Brasil, porém, pode demorar, por vários motivos, entre os quais o de que o pedido de registro pode ser feito muito mais tarde aqui do que em outros países. Também pode ocorrer que o medicamento receba aprovação acelerada em outro país, baseada na apresentação de estudos preliminares ou incompletos, o que, via de regra, não é aceito pela Anvisa. Por fim, um uso autorizado no Brasil pode ser uso *off label* em outros países.

A classificação de uma indicação como *off label* pode, pois, variar temporalmente e de lugar para lugar. O uso *off label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto.

Como se vê, o uso *off label* de medicamentos não pode ser considerado ilegal, e muitas vezes pode ser até clinicamente apropriado, especialmente naqueles situações limites, nas

⁴ Esta situação é comum na hipótese de raridade da doença, com pequena quantidade de pacientes por ela acometidos e que, por isto, impossibilita a condução de estudo clínico sustentável.



quais foram tentadas várias alternativas terapêuticas sem sucesso e para as quais o médico assistente pode visualizar potenciais benefícios que superem os riscos do uso de medicamento sem conclusão de segurança e eficácia para o fim que se está indicando.

Lado outro, uso *off label* está intimamente ligado a uma série de questões clínicas, de segurança e ética em relação à quais os médicos prescritores devem estar atentos, uma vez que, inobstante tenham a prerrogativa da prescrição, devem prescrever do modo mais seguro possível, com fundamento nas melhores evidências científicas disponíveis (9)

O Uso *Off Label* e a Saúde Suplementar – Lei nº 9.656, de 1998

A inexistência de uma definição e regulamentação jurídico-legal da figura do uso *off label* de medicamento gera na realidade brasileira a necessidade de intervenção do Poder Judiciário como definidor e norteador dos contornos do que sejam direitos e obrigações nesta área de discussão do direito à saúde.

Neste giro, pergunta-se: há obrigatoriedade da operadora de plano ou seguro de saúde cobrir os custos da opção terapêutica do médico assistente pela via do medicamento *off label*?

A Lei nº 9.656, de 1998 (10), aponta as hipóteses de exclusão de cobertura para tratamento clínico ou cirúrgico experimental, como se constata pelo o art. 10:

É instituído o plano-referência de assistência à saúde, com cobertura assistencial médico-ambulatorial e hospitalar, compreendendo partos e tratamentos, realizados exclusivamente no Brasil, com padrão de enfermagem, centro de terapia intensiva, ou similar, quando necessária a internação hospitalar, das doenças listadas na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, da Organização Mundial de Saúde, respeitadas as exigências mínimas estabelecidas no art. 12 desta Lei, exceto:

I - tratamento clínico ou cirúrgico experimental;

§ 1º - As exceções constantes dos incisos deste artigo serão objeto de regulamentação pela ANS. "

Note-se que a norma em espécie cita o tratamento experimental, o que remonta à questão anteriormente tratada no que tange à diferenciação entre medicamento *off label* e medicamento experimental.

Neste sentido, como visto pelas referências a Lei nº 9.656/98 (10), inexistente na mesma qualquer menção sobre o uso *off label* de medicamentos, havendo a possibilidade de



exclusão de cobertura⁵ para o fornecimento de medicamentos importados não nacionalizados⁵ e medicamentos para tratamento domiciliar⁶.

No exercício de sua competência institucional e na condição de braço regulamentador do Estado em matéria de saúde suplementar, a Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS vem editando Resoluções Normativas em complementariedade e regulamentação da Lei nº 9.656, de 1998 (10), estando vigente quanto ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde a Resolução Normativa nº 387, de 2015 (11).

É nesta regulamentação administrativa que aparece pela primeira vez a menção a medicamento *off label*, como indicação de possibilidade⁷ de exclusão de cobertura.

Note-se que a norma em referência – RN nº 387, de 2015 (11), não conceitua ou disciplina o medicamento ou uso *off label*⁸, mas apenas faz menção à hipótese.

Assim reza o art. 20, da RN nº 387, de 2015 (11), *in verbis*:

A cobertura assistencial de que trata o plano-referência compreende todos os procedimentos clínicos, cirúrgicos, obstétricos e os atendimentos de urgência e emergência, na forma estabelecida no artigo 10 da Lei nº 9.656, de 1998.

§ 1º São permitidas as seguintes exclusões assistenciais:

I - tratamento clínico ou cirúrgico experimental, isto é, aquele que:

- a) emprega medicamentos, produtos para a saúde ou técnicas não registrados/não regularizados no país;
- b) é considerado experimental pelo Conselho Federal de Medicina – CFM ou pelo Conselho Federal de Odontologia- CFO; ou
- c) não possui as indicações descritas na bula/manual registrado na ANVISA (uso *off-label*).

Deve ser observado, entretanto, que a autarquia incorre em confusão ao categorizar o uso *off label* de medicamento como espécie de tratamento clínico experimental.

Porém, possibilidade de atuação privada no campo da assistência à saúde, em sede constitucional, se fez menção a um serviço disponibilizado no mercado, e, portanto, com natureza comercial, a atrair, segundo o entendimento jurisprudencial vigente, a defesa do consumidor.

⁵ Art. 10, V, da Lei nº 9.656, de 1998.

⁶ Art. 10, VI

, da Lei nº 9.656, de 1998.

⁷ A exclusão não é cogente, mas possível. A RN nº 387, de 2015, diz que é permitida, donde advém a facultatividade de se fazê-lo.

⁸ Nem seria possível haver qualquer regulamentação por parte da ANS sobre uso ou medicamento *off label* por lhe carecer competência para tanto.



A outra linha de orientação resume-se à existência de previsão de cobertura da doença ou patologia no contrato. Havendo previsão de cobertura para a doença o fundamento de que há liberdade de prescrição pelo médico assistente se aplica.

Decisão bastante elucidativa deste entendimento foi proferida, não de hoje, pelo Superior Tribunal de Justiça – STJ:

A orientação que se vem firmando, e que merece exame da Corte, é sobre esse ponto, considerando a consolidação legislativa vigente com a Lei nº 9.656/98. O que se procurou fazer, pelo menos no meu entender, foi estabelecer critério para proteger o consumidor e ao mesmo tempo assegurar a viabilidade empresarial dos planos privados de saúde. De fato, não se pode negar o direito do contrato de estabelecer que tipo de doença está ao alcance do plano oferecido. Todavia, entendo que deve haver uma distinção entre a patologia alcançada e a terapia. Não me parece razoável que se exclua determinada opção terapêutica se a doença está agasalhada no contrato. Isso quer dizer que se o plano está destinado a cobrir despesas relativas ao tratamento, o que o contrato pode dispor é sobre as patologias cobertas, não sobre o tipo de tratamento para cada patologia alcançada pelo contrato. Na verdade, se não fosse assim, estar-se-ia autorizando que a empresa se substituísse aos médicos na escolha da terapia adequada de acordo com o plano de cobertura do paciente. E isso, pelo menos na minha avaliação, é incongruente com o sistema de assistência à saúde, porquanto quem é senhor do tratamento é o especialista, ou seja, o médico que não pode ser impedido de escolher a alternativa que melhor convém à cura do paciente. Além de representar severo risco para a vida do consumidor. Foi nessa linha que esta Terceira Turma caminhou quando existia limite de internação em unidade de terapia intensiva (REsp 158.728/RJ, da minha relatoria, DJ de 17.05.99), reiterado pela Segunda Seção (REsp 251.024/SP, Relator o Ministro Sálvio de Figueiredo Teixeira, DJ de 04.02.02). Isso quer dizer que o plano de saúde pode estabelecer que doenças estão sendo cobertas, mas não que o tipo de tratamento está alcançado para a respectiva cura. Assim, por exemplo, se está coberta a cirurgia cardíaca, não é possível vedar a utilização de stent, ou, ainda, se está coberta a cirurgia de próstata, não é possível impedir a utilização de esfíncter artificial para controle da micção. O mesmo se diga com relação ao câncer. Se a patologia está coberta, parece-me inviável vedar a quimioterapia pelo simples fato de que a quimioterapia é uma das alternativas possíveis para a cura da doença. Nesse sentido, parece-me que a abusividade da cláusula reside exatamente nesse preciso aspecto, qual seja não pode o paciente, consumidor do plano de saúde, ser impedido de receber tratamento com o método mais moderno do momento em que instalada a doença coberta em razão de cláusula limitativa. É preciso ficar bem claro que o médico, e não o plano de saúde, é responsável pela orientação terapêutica. Entender de modo diverso põe em risco a vida do consumidor.
(Acórdão da 8ª Câmara Cível do Tribunal de Justiça do Paraná, na Apelação Cível 914.535-5)



Nesta linha de entendimento, os planos de saúde podem estabelecer quais doenças serão cobertas, mas precisam ser claras e objetivas na comunicação e esclarecimento do consumidor, bem assim que não podem limitar o tipo de tratamento a ser ministrado ao paciente.

Conclusão

O uso *off label* de medicamentos é complexa, pois envolve, especialmente, questões éticas e sanitárias importantes para a garantia do direito à saúde e vida. Não se trata apenas de visualizar o problema a partir do ponto de vista mercadológico, pois existem outras implicações que precisam ser consideradas, especialmente as éticas e sanitárias.

No entanto, diante da legislação infraconstitucional e infralegal, entendeu-se que os planos e seguros privados de saúde, componentes da Saúde Suplementar podem estabelecer quais doenças serão cobertas e, conseqüentemente, o tratamento prescrito pelo profissional médico pertencente aos seus quadros.

Referências

- 1 - Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília: Senado Federal, 2018.
- 2 – Brasil. Lei 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6360.htm. Acesso em 6.5.2018.
1. Brasil. Lei 9.782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9782.htm. Acesso em 6.5.2018.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 60 de 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao>. Acesso em 6.5.2018.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.55 de 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao> Acesso em 6.5.2018.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.47 de 2009. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao>. Acesso em 6.5.2018.



5. Conselho Federal de Medicina. Código de Ética Médica do Brasil. Disponível em: <http://www.rcem.cfm.org.br/index.php/cem-atual>. Acesso em 5.5.2018.
6. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM n. 55, de 2016. Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_normas&buscaEfetuada=true&tipoNorma=P=P&normasUf=BR&normasNumero=&normasAno=&normasAssunto=&normasTexto=&pagina=7. Acesso em 5.5.2018.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 09 de 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao>. Acesso em 4.5.2018.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portal oficial disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/> Acesso em 4.6.2017.
9. . Brasil. Lei 9.656 de 3 de junho de 1998. Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9656compilado.htm. Acesso em 5.5.2018.
10. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa ANS 387 de 2015. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=aw&id=MzExMA>. Acesso em 5.4.2018.

Recebido em: 6.6.2018
Aprovado em: 29.6.2018

Como citar este artigo:

Silveira MC. A Visão Jurídica do Uso do Medicamento off label no âmbito da Saúde Suplementar. *Revista Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*. 2018 abr./jun., 7(2):48-60.

APÊNDICE C – PROPOSTA DE PROJETO DE LEI

PROPOSTA DE PROJETO DE LEI

Altera e acrescenta dispositivo à Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências, para prever a possibilidade de pagamento, ressarcimento ou reembolso de medicamento de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS; e, altera e acrescenta dispositivo à Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde, para incluir na cobertura do plano-referência de assistência à saúde o fornecimento de medicamento de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

O Congresso Nacional decreta:

Art. 1º O art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, passa a vigorar com a seguinte redação:

“ Art. 19-T.

.....
.....
.....

□ 1º A vedação de que trata o inciso I deste artigo não se aplica a medicamentos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela Comissão Nacional de

Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento para o uso pretendido na solicitação, em conformidade com o disposto nos artigos 19-Q e 19-R desta Lei.

□ 2º Na hipótese prevista no □ 1º deste artigo, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC deverá estabelecer plano de acompanhamento e monitoramento do uso do medicamento, que deverá contar, no mínimo, com relatório semestral e registro de dados e informações terapêuticas. “

Art. 2º O art. 10 da Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, passa a vigorar com a seguinte redação:

“
Art. 10.
.....
.....
.....

□ 4º Inclui-se na cobertura do plano-referência de assistência à saúde instituído pelo **caput** deste artigo o fornecimento de medicamentos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro.

□ 5º O fornecimento estabelecido no □ 4º deste artigo é condicionado a ato médico amparado em justificativa fundamentada em evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento e a prova do consentimento livre e esclarecido do paciente.

□ 6º Na hipótese do □ 4º deste artigo, o médico assistente deverá estabelecer plano de acompanhamento e monitoramento do uso do medicamento, que deverá contar, no mínimo, com relatório semestral e registro de dados e informações terapêuticas. “

Art. 3º Esta Lei entra em vigor na data da sua publicação.

EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS

O presente Projeto de lei intenciona a alteração, por emendas aditivas, de dispositivos legais que disciplinam a assistência à saúde nos âmbitos público e privado, representando duas propostas concretas, uma para o Sistema Único de Saúde – SUS, e, outra, para a Saúde Suplementar, por conseguinte.

A Constituição da República traz dentre seus princípios fundamentais o da dignidade da pessoa humana – art. 1º, III -, o que faz da vida um dos valores máximos da nossa ordem jurídica.

No conseqüente, tudo o que é relacionado à vida, como expressão da dignidade da pessoa humana, recebe proteção de modo pleno e na forma de prestações positivas por parte do Estado.

Pela magnitude axiológica do direito à vida e na perspectiva das ações e políticas positivas em favor da sua garantia, o legislador constitucional sediou o direito à saúde dentre os direitos sociais com “status” de garantia fundamental.

Nesta condição, o direito à saúde assume primazia e preferência na ordem jurídica em face de outros direitos, mesmo que sediados no próprio texto da Lei Maior.

Esta primazia importa na otimização e qualificação de todos os meios e ferramentas disponíveis para a proteção da saúde.

No que mais interessa à presente proposta cabe realçar a conexão da assistência farmacêutica, tanto na esfera pública quanto privada, como importante elemento e fator de atendimento qualitativo a compor a assistência à saúde.

Neste contexto, no âmbito público a intenção é propor emenda aditiva à Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, no sentido de ser permitida a inclusão de medicamento de uso *off label* dentre os passíveis de dispensação, pagamento, ressarcimento ou reembolso pelo SUS, segundo condições a serem previstas na própria norma proposta, mediante atuação exclusiva do Ministério da Saúde, com o assessoramento da Comissão Nacional de Internalização de Tecnologias do SUS – CONITEC, sem, portanto, a necessidade de participação do ente sanitário.

Já que no concerne à esfera privada da saúde, intenta-se propor alteração, também aditiva, à Lei 9.656, de 3 de junho de 1998, estendendo a cobertura dos planos e seguros de saúde para o uso *off label*, também mediante condições a serem

previstas neste projeto de lei, e com confirmação do ato médico, fundamentado e justificado técnica e cientificamente, como o fator decisório exclusivo para a definição de tal uso.

Como é sabido, a regra sanitária geral é de que todo e qualquer medicamento ou produto submetido à Vigilância Sanitária (“... drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, definidos na Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, ... “ – art. 1º , da Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976) somente pode ser importado, industrializado e exposto à venda ou entregue ao consumo após registrado na ANVISA (art. 12, também da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976).

As condições e requisitos para o registro de medicamentos no Brasil é regido pela RDC de nº 200, de 2017, para medicamentos de base sintética, e, RDC de nº 55, de 2010, para produtos biológicos.

Neste sentido, para o registro devem ser seguidas e atendidas as condições e requisitos estipulados nas normas sanitárias acima citadas, de modo a comprovar a segurança e eficácia dos medicamentos, e, por conseguinte, autorizar a dispensação dos mesmos para consumo. Isto significa que a ANVISA está balizada e vinculada às condições e requisitos ditados pelas normas sanitárias de regência do registro de medicamentos para a prática de seu ato administrativo declaratório de autorização sanitária.

Considerando que o norte necessário e indefectível da Vigilância Sanitária é a proteção da saúde pela mensuração do risco sanitário existente nos produtos e serviços disponibilizados para consumo, é inconcusso que o registro de um medicamento, independentemente de categoria e de classe terapêutica, deve demonstrar segurança e eficácia durante toda a sua vida, em especial no pré-mercado como condição do próprio ato administrativo de autorização para o consumo (registro).

Assim, a atuação do ente sanitário é no sentido de avaliar e mensurar o risco sanitário dos medicamentos submetidos para registro e certificar-se de que são seguros e eficazes.

O registro é, portanto, o reconhecimento pela autoridade sanitária de que as provas clínicas produzidas quanto a segurança e eficácia de um medicamento, segundo critérios e condições rígidas estabelecidas nas normas sanitárias, são suficientes para eliminar ou minimizar o risco sanitário do respectivo consumo.

Logo, o registro é o limite e parâmetro de uso do medicamento (bula – *label*), na medida em que a autorização administrativa é que define o uso do medicamento, por exemplo, quanto a: indicação terapêutica; via de administração; e, posologia.

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS no momento posterior ao ato administrativo de registro pelo ente federal (ANVISA) passa a monitorar o uso dos medicamentos mediante ações de fármaco-vigilância para acompanhamento de efeitos adversos e outras intercorrências durante o respectivo consumo, o que também é obrigatório para os produtores e titulares dos registros sanitários.

Estas ações pós mercado (em especial as do titular do registro), entretanto, não são aptas para qualquer alteração pós registro relacionadas, por exemplo, a indicação terapêutica ou nova via de administração, que são situações que caracterizam o uso *off label* de medicamentos.

Depois, é preciso observar que qualquer iniciativa e legitimidade para alterações pós registro é do próprio titular do registro sanitário.

Sucedem, todavia, que em muitos casos as empresas titulares de registro sanitários além das ações obrigatórias de fármaco-vigilância continuam fazendo estudos e testes em seus produtos novos e/ou inovadores, na intenção de alteração do registro ou não, segundo a estratégia comercial de cada uma.

Estes estudos ou testes conduzidos pelos titulares de registro não têm muitas vezes o compromisso estrito de observância das normas sanitárias (no caso do Brasil a RDC de nº 9, de 2014, para sintéticos, e, RDC de nº 55, de 2010, para biológicos), já que não intencionam alteração pós registro, o que, todavia, não retira valor ou consistência técnico-científica dos mesmos.

Assim, embora possam ser considerados estudos científicos não são classificados para efeitos sanitários como estudos clínicos, uma vez que, como já pontuado, não são conduzidos segundo o iter e rigor normativo das normas sanitárias (RDC de nº 9, de 2014, e, RDC de nº 55, de 2010).

Muitos dos estudos e testes conduzidos nos pós registro sem intenção de alteração do mesmo são disponibilizados por importantes publicações científicas ou outros meios de divulgação científica.

Estes estudos podem emprestar importante suporte e convencimento técnico-científico aos profissionais médicos quanto ao uso *off label* de medicamentos, demonstrando eficácia e resultados positivos para indicações distintas das autorizadas na bula pelo registro sanitário.

Como se disse acima, muitas vezes por estratégia comercial as empresas farmacêuticas não têm interesse em alterar seus registros sanitários, podendo ser citados exemplificativamente entre os fatores que influenciam as estratégias adotadas os que se seguem: o custo de um estudo clínico conduzido sob o rigor estrito das regras sanitárias para os fins de alteração pós-registro; a não extensão de prazo de proteção de dados dos novos testes no caso do Brasil; a existência de registro já em outros países para novas indicações terapêuticas além das constantes do registro sanitário no Brasil etc.

Esta realidade e circunstância tem significativo impacto na prática médica (e o uso *off label* é ato estritamente médico), inclusive porque ao médico é dada a determinação ética de buscar e aplicar todos os meios disponíveis e conhecidos para proteção e salvaguarda da saúde de seu paciente (art. 32 do Código de Ética Médica), de sorte que amparado por estudos e testes, ainda que não utilizados para pós-registro e sem todos as etapas de um estudo clínico (RDC de nº 9, de 2014), mas com valor científico, pode o profissional da saúde encontrar justificativas e fundamentos técnicos-científicos para optar e sugerir por determinado tipo de tratamento *off label*.

Como a regra geral sanitária é a do prévio registro, mediante avaliação de segurança e eficácia dos medicamentos, parece exorbitar da esfera do Órgão Sanitário a manifestação em situações onde os limites e parâmetros dos registros não são os condutores da opção terapêutica médica, bem assim quando não há interesse do titular do registro em aportar estudos clínicos realizados em conformidade com a norma sanitária específica.

Se parece desarrazoada a manifestação do órgão sanitário sem as comprovações técnicas-científicas produzidas sob as normas estritas de avaliação de segurança e eficácia, não há como negar que a vida, como bem maior valorado pela sociedade, deve ter toda a proteção e cuidado, sendo certo se concluir que a utilização *off label* de medicamentos quando amparada em fundamentos e justificativas técnico-científicas razoáveis pode ser socialmente aceita e garantida como alternativa terapêutica para situações nas quais as alternativas terapêuticas aprovadas pelo ente sanitário não se apresentem satisfatórias e eficazes..

Na esfera pública – SUS - o Decreto de nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, traz a previsão de utilização *off label* a partir da atuação sucessiva da Comissão Nacional de

Incorporação de Tecnologias do SUS – CONITEC/MS e da ANVISA, consoante disposto em seu art. 21, como segue: “ Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, a Anvisa poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela CONITEC as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação. “.

Mas existem robustas dúvidas quanto a legalidade desta previsão por se tratar de disposição não compatível com a norma de hierarquia superior, salvo na hipótese do uso experimental previsto no art. 24, da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que, como se sabe, não caracteriza hipótese de uso *off label*.

Assim, em face desta dúvida quanto a validade jurídica da disposição do Decreto acima citada, que vem impedindo a aplicação do dispositivo, a alternativa de se inserir na própria norma legal de fonte primária (no caso a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990) tal previsão é o caminho seguro e escoimado de qualquer dúvida jurídica quanto a possibilidade de utilização do uso *off label* de medicamento em determinadas situações e sob certas condições.

Diga-se que a ideia de se propor a atuação exclusiva do Ministério da Saúde, com o assessoramento da CONITEC como definidora técnico-científica da possibilidade de uso *off label*, tem o condão de não impor ao Órgão Sanitário a atuação fora das regras do registro, como já repisado, mas também decorre da própria natureza e processo de trabalho utilizado pela mencionada Comissão, que labora justamente com estudos e testes pós registro para fundamentar e justificar as evidências científicas das suas manifestações favoráveis às inclusões de produtos no SUS (art. 19-Q, § 2º , I, da Lei nº 8.080, de 19 setembro de 1990) pelo Ministério da Saúde.

Logo, a intenção é propor a redação de artigo que excepcione a previsão do disposto no art. 19-T, inciso I, da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que trata do uso não autorizado pela ANVISA, de modo a permitir a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamentos em uso não autorizado na bula quando houver reconhecimento pelo Ministério da Saúde de eficácia, acurácia, efetividade e segurança do medicamento com base em estudos e testes técnico-científicos robustos.

A opção pela alteração da Lei nº 8.080, de 1990, e não da Lei nº 6.360, de 1976, decorre das razões já indigitadas anteriormente, ou seja: a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, é norma que estabelece a regra do registro como condição do uso de medicamento e está direcionada para a atuação do ente sanitária segundo o robusto rol de exigências e condições a serem atendidas para a expedição do seu ato administrativo de autorização sanitária. De outro lado, a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, conhecida como Lei Orgânica do SUS, trata da organização, funcionamento, financiamento etc. do sistema e traz, inclusive, em seu Capítulo VIII (DA ASSISTÊNCIA TERAPÊUTICA E DA INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE) as normas para estabelecimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, bem assim o papel da CONITEC neste contexto e as hipóteses vedadas de financiamento (dentre elas o *off label*).

Neste giro, como a definição da assistência terapêutica é da competência dos Órgão Dirigentes do SUS (União, Estado, Municípios e Distrito Federal), e no particular do que mais interessa aqui “ A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. “ (art. 19-Q, da Lei nº 8.080, de 1990), nada mais lógico e razoável que quando se trate de medicamento *off label* o próprio órgão de assessoramento técnico do Ministério da Saúde tenha a atribuição de dar o suporte técnico e científico que permite o financiamento de determina via terapêutica sem amparo estrito no registro sanitário.

Na esfera privada, por seu turno, a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, impõe restrições ao fornecimento, pagamento, ressarcimento ou reembolso de medicamentos *off label*, mas há vasto reconhecimento jurisprudencial de tal obrigação em decorrência dos princípios e regras do direito consumerista.

Mais uma vez aqui deve ser considerado o bem vida e a sua proteção pela via da promoção à saúde como valor socialmente importante e protegido, de maneira que inserir esta obrigação na norma que disciplina as relações entre operadoras e seguradoras de planos e seguros de saúde é fundamental e necessário.

No caso da saúde suplementar, tendo em conta que inexistente órgão técnico equivalente à CONITEC, há que se prever o ato médico como o avalizador da

utilização do medicamento *off label*, trazendo para esta esfera a necessidade de definições casuísticas e individualizadas por parte do profissional prescritor.

Neste aspecto do impacto do projeto de lei aqui considerado, há que se observar que há significativa judicialização para o fornecimento de medicamentos nas condições tratadas na presente proposta, tanto na área pública quanto privado.

Independentemente do mérito das pretensões judicializadas, importa considerar que tanto para SUS quanto para a saúde suplementar esta realidade gera impactos e custos, na medida em que importa na impossibilidade de planejamento de compras e custo operacional com a movimentação da máquina administrativa (executivo e judiciário) e das operadoras de planos e seguros de saúde.

Daí porque a regularização de hipóteses e situações já consagradas pela jurisprudência como passíveis de fundamentarem pretensões dos usuários do SUS e de planos e seguros de saúde em face do judiciário redundará, com certeza, em diminuição de custos de fornecimento pela eliminação da judicialização de tais demandas.

Logo, também por este viés poderá haver planejamento de compras e melhor avaliação dos custos para custeio do fornecimento nas esferas pública e privada, bem como subtrair do SUS e das seguradoras de planos e seguros de saúde os valores comprometidos com os litígios decorrentes da judicialização.

Cabe ainda pontuar neste particular da judicialização, que inobstante as situações tratadas neste projeto de lei não traduzam a totalidade dos objetos das demandas judicializadas, representam volume significativo e, ainda, independentemente do volume em si, trazem custos operacionais atrelados, pela movimentação de diferentes atores, da estrutura do Estado ou dos entes privados.

Enfim, deve ser observado que para ambas as esferas, pública e privada, trabalha-se apenas com produtos já registrados no país pela ANVISA, limitando-se a proposta de alteração para hipóteses clássicas de uso *off label*, como se aponta exemplificativamente: indicação terapêutica; via de administração; e, posologia.

Do ponto de vista daqueles que serão atingidos pela norma proposta podem ser visualizados, de um lado, o cidadão/paciente que terá mais uma alternativa terapêutica nas situações nas quais os medicamentos regularizados e disponíveis no mercado não alcançam êxito e resultado; e, de outra face, aqueles que deverão suportar os custos de tratamento com alternativa terapêutica não regularizada, no caso o SUS e os planos e seguros de saúde. Demais disto, cabe observar que a

intenção do presente Projeto de lei é precipuamente a de ampliar a garantia do acesso à saúde para aquelas situações nas quais as normas e regras ordinárias não apresentam solução favorável à busca da manutenção e recuperação das condições de saúde. De outro lado, cuidados precisam ser tomados para que a medida aqui proposta não represente um caminho de enfraquecimento da regulação sanitária no que concerne à garantia da segurança e eficácia de medicamentos novos, ainda com poucas informações de uso ou cuja indicação não esteja relacionada a situações limites de proteção da vida.

Entre os valores sociais presentes nesta proposta, há que prevalecer o do bem vida sobre o custo financeiro, haja vista que a ordem constitucional estabelece a dignidade da pessoa humana como um dos fundamentos da República (art. 1º, inciso III, da Constituição da República Federativa do Brasil).

Por último, a via da alteração pelo intermédio de projeto de lei de Lei Ordinária é necessária em razão da hierarquia das normas e ser necessário a inserção na ordem jurídica de dispositivo de mesmo grau e natureza e hierárquica das normas que hoje disciplinam o fornecimento de medicamentos na área pública e privada.

São estas, portanto, as razões que justificam e fundamentam o projeto de lei aqui apresentado.

Capítulo V

Relação com pacientes e familiares

É vedado ao médico:

Art. 31. Desrespeitar o direito do paciente ou de seu representante legal de decidir livremente sobre a execução de práticas diagnósticas ou terapêuticas, salvo em caso de iminente risco de morte.

Art. 32. Deixar de usar todos os meios disponíveis de diagnóstico e tratamento, cientificamente reconhecidos e a seu alcance, em favor do paciente.

Art. 33. Deixar de atender paciente que procure seus cuidados profissionais em casos de urgência ou emergência, quando não haja outro médico ou serviço médico em condições de fazê-lo.

Art. 34. Deixar de informar ao paciente o diagnóstico, o prognóstico, os riscos e os objetivos do tratamento, salvo quando a comunicação direta possa lhe provocar dano, devendo, nesse caso, fazer a comunicação a seu representante legal.

Art. 35. Exagerar a gravidade do diagnóstico ou do prognóstico, complicar a terapêutica ou exceder-se no número de visitas, consultas ou quaisquer outros procedimentos médicos.

Art. 36. Abandonar paciente sob seus cuidados.

§ 1º Ocorrendo fatos que, a seu critério, prejudiquem o bom relacionamento com o paciente ou o pleno desempenho profissional, o médico tem o direito de renunciar ao atendimento, desde que comunique previamente ao paciente ou a seu representante legal, assegurando-se da continuidade dos cuidados e fornecendo todas as informações necessárias ao médico que lhe suceder.

§ 2º Salvo por motivo justo, comunicado ao paciente ou aos seus familiares, o médico não abandonará o paciente por ser este portador de moléstia crônica ou incurável e continuará a assisti-lo ainda que para cuidados paliativos.

Art. 37. Prescrever tratamento ou outros procedimentos sem exame direto do paciente, salvo em casos de urgência ou emergência e impossibilidade comprovada de realizá-lo, devendo, nessas circunstâncias, fazê-lo imediatamente após cessar o impedimento.

ANEXO B - PARECER CFM DE Nº 55, DE 2016



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

PARECER CFM Nº 55/2016

INTERESSADO:	Polícia Civil de Minas Gerais
ASSUNTO:	Uso do medicamento bevacizumabe (Avastin) em oftalmologia
RELATOR:	Cons. José Fernando Maia Vinagre

EMENTA: O uso do medicamento bevacizumabe (Avastin) para o tratamento das doenças oftalmológicas é *off-label*, devendo obedecer ao determinado no Parecer CFM nº 2/2016.

DA CONSULTA

Informo a V.Sa. que tramita nesta Delegacia de Polícia Especializada o Inquérito Policial nº 1764288-04.2011.8.13.0024, que investiga suposta prática delituosa, tendo como investigada a empresa Centro Oftalmológico de Minas Gerais S.A.

Salientamos que investigar é obrigação onisciente da polícia judiciária, mas que para tais procedimentos, se faz frequentemente necessária a colaboração de órgãos, que em sua essência, deliberam as ações de seus membros filiados. Que o conhecimento policial nesse tocante se rende ao conhecimento científico específico, ou seja, emitir juízo de valores em participação de condutas supostamente contrárias às leis em vigor, bem como suas especificidades. Nesse quadro, o operador de segurança pública fica refém de pareceres de atores específicos, tais como o CFM.

Diante do exposto, solicitamos alguns esclarecimentos que este procedimento investigatório necessita para a continuidade da ação policial. Isto posto, solicitamos deste conselho a emissão de pareceres que nos auxiliarão em muito, quais sejam:

- Informar em que tipos de tratamentos o medicamento bevacizumabe (Avastin) possui recomendação médica registrada no CFM;*
- Se o medicamento bevacizumabe (Avastin) é autorizado para tratamento "off-label" no combate a doenças oftalmológicas;*
- Se o medicamento bevacizumabe (Avastin) possui "venda controlada";*
- Se a utilização de medicamentos "off-label" pode ser cobrada dos pacientes;*
- Se o CFM autoriza e/ou recomenda o fracionamento do medicamento bevacizumabe (Avastin) no tratamento de doenças oftalmológicas.*



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

DO PARECER

Inicialmente devemos abordar duas drogas antiangiogênicas que têm sido usadas no tratamento da Doença Macular Relacionada à Idade (DMRI) na sua forma neovascular:

1 – O ranibizumabe (Lucentis) aprovado para uso pelo Food and Drug Administration (FDA), em 2006 e mais recentemente (2007), pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). É um fragmento de anticorpo humanizado, contra o crescimento do endotélio vascular ("vascular endothelial growth factor", VEGF), que inibe todas as isoformas de VEGF e é administrado a cada quatro semanas. Há vários estudos que comprovam a eficácia do tratamento da doença com essa droga, destacando o estudo MARINA, que avaliou seu uso na DMRI e concluiu, ao final de um ano, que 94,5% dos pacientes tratados com 0,3 mg de ranibizumabe (Lucentis) perderam menos de 3 linhas de visão. O ranibizumabe (Lucentis) apresenta estabilização visual de 95%, melhora visual de 33,8%, a um custo estimado de R\$ 10.300,00 (três infusões vítreas mensais), segundo dados da Anvisa, de 2008. Além do custo, essa medicação apresenta como desvantagem a necessidade de infusões repetidas, por tempo indeterminado – o protocolo padrão é de 24 aplicações –, embora se deva ressaltar que dá ao paciente maiores chances de manutenção da visão e, pela primeira vez entre as terapêuticas existentes, chances reais de recuperação visual.

O bevacizumabe (Avastin) foi a primeira droga antiangiogênica a ser aprovada pelo FDA (2004), com a finalidade de tratar o câncer de colo retal metastático, sendo que ensaios clínicos fase 3 estão em andamento para o tratamento de outros tipos de câncer, como o pulmonar, o renal e de o mama. Trata-se de um anticorpo monoclonal recombinante humanizado completo que inibe todas as isoformas de VEGF. Embora as indicações iniciais do medicamento não previssem seu uso para essa finalidade, o bevacizumabe (Avastin) vem sendo utilizado desde 2005 no tratamento de DMRI na sua forma neovascular, inicialmente por via sistêmica e posteriormente por via intravítrea. Age atravessando a membrana limitante interna da retina, necessitando de 1,25 mg como dose intravítrea (400x menor que EV). A apresentação original contém cerca de 100 mg (4 ml) da droga, e como se utiliza apenas 1,25 (0,05 ml) para injeção intravítrea, muitos cirurgiões preferem o fracionamento do conteúdo inicial, muito embora o ideal seja a sua utilização após a aspiração da droga do recipiente original. Nos casos de fracionamento, devem-se seguir as regras específicas determinadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Os resultados iniciais, associados ao baixo custo, têm ensejado um grande



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

interesse nessa droga. Em todo o mundo diversos estudos vêm sendo realizados com o uso do bevacizumabe (Avastin), em diversas patologias oculares, em terapias combinadas ou tratamentos isolados e em comparação ao arsenal terapêutico já disponível.

Ensaios clínicos com pacientes portadores de DMRI neovascular mostram que os resultados após um ano de tratamento com o bevacizumabe (Avastin) foram semelhantes ao uso do ranibizumabe (Lucentis). Houve estabilização visual (definida com perda da acuidade visual igual ou menor que 15 letras em tabela específica) em 92,2% dos casos e melhora de 15 letras na acuidade visual em um terço dos pacientes (BASHSHUR et al., 2008). Outro estudo de 2009, que compara as duas medicações mostram resultados de ganhos semelhantes na acuidade visual e na diminuição da espessura macular no tratamento da DMRI exsudativa (LANDA et al., 2009). Pesquisas realizadas no Brasil também mostram que o bevacizumabe é eficiente no tratamento da DMRI neovascular (COSTA et al., 2006; AREVALO et al., 2008).

Devemos fazer referência a diversos estudos que têm sido realizados com a finalidade de avaliar as possíveis toxicidades ou efeitos indesejáveis da droga, e cujos resultados são bastante animadores, não mostrando efeito tóxico à retina em injeções intravítreas em coelhos, na concentração de 2,5 mg.

A vantagem do tratamento com o bevacizumabe (Avastin) é o custo inferior dessa droga se comparada a outros medicamentos usados na DMRI, dentre eles o ranibizumabe (Lucentis), que para mostrar custo/efetividade diante do bevacizumabe (Avastin) precisaria de uma eficácia 2,5 vezes maior. O bevacizumabe (Avastin) apresenta uma estabilização visual de 92,2 e melhora visual de 35,3, a um custo aproximado de R\$ 1.127,00 (três doses) (Anvisa, 2008), mas apesar do seu uso corrente e difundido no mundo inteiro, o uso intravítreo é um tratamento *off-label*.

CONCLUSÃO

O Parecer CFM nº 2/2016 determina que "os procedimentos médicos *off-label* são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos e sua indicação e prescrição são de responsabilidade do médico". Isso significa que o médico que os prescreve assume a incumbência pelos possíveis riscos dessa conduta. O paciente deve ser informado e deve dar o seu consentimento livre e esclarecido.

Conforme a Resolução Normativa da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) nº 262, de 1º de agosto de 2011, é estabelecido que tratamento clínico



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

que empregue medicamentos, produtos para saúde ou técnicas não registrados/não regularizados no país ou cujas indicações não constem bula/manual registrado na Anvisa (uso *off-label*) são de cobertura facultativa pelos planos privados de assistência à saúde. No entanto, tratamento clínico constante no rol que empregue medicamentos, produtos para a saúde ou técnicas registrados/não regularizados no país ou cujas indicações constem da bula/manual registrado na Anvisa são de cobertura obrigatória pelos planos privados de assistência à saúde. No caso do medicamento bevacizumabe (Avastin), esse é registrado na Anvisa, mas não apresenta em sua bula a indicação para o tratamento de DMRI, apesar de ser utilizado para esse fim (uso *off-label*), portanto a sua cobertura não é obrigatória.

Destaco que o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde (2008), produzido pelo Ministério da Saúde, Anvisa e a ANS, aponta que, quanto aos aspectos éticos, o uso *off-label* de medicamentos não é ilegal e é prática comum em todo o mundo.

Cabe esclarecer ainda que o que é uso *off-label* hoje pode vir a ter o seu uso aprovado amanhã, e o que é *off-label* hoje no Brasil, pode já ser aprovado em outro país.

Recentemente a Anvisa editou a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 111, de 6 de setembro de 2016, que tem a seguinte ementa: "Dispõe sobre a autorização de uso excepcional, de caráter temporário, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do medicamento Avastin (25 mg/ml solução para diluição para infusão), no tratamento da DMRI".

Pelo art. 2º da RDC, o uso do medicamento bevacizumabe (Avastin) está condicionado às seguintes situações:

- I – A utilização de acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DMRI, do MS;
- II – A utilização de acordo com o Protocolo de Uso do Medicamento, do MS;
- III – A administração do medicamento exclusivamente nos estabelecimentos de atenção especializada, habilitados pelo MS, e regularizados perante a Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual ou Municipal de Saúde;
- IV – Ao cumprimento, no que for aplicável, das boas práticas de manipulação e fracionamento conforme RDC 67/2007 e RDC 80/2006;
- V – A assinatura, por parte do paciente ou responsável, do consentimento livre e esclarecido, com as principais informações sobre o procedimento e o uso "fora de indicação de bula" do medicamento.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Respondendo às perguntas específicas contidas na consulta, assim manifesto:

- 1 – O uso é aprovado pela Anvisa para diversos tipos de câncer, dentre eles: colorretal, pulmão, mama, renal metastático, e ginecológico;
- 2 – O uso do medicamento bevacizumabe (Avastin) no tratamento da DMRI é *off-label*, sob responsabilidade ética, civil e criminal do prescritor, obedecendo do ponto de vista ético o que orienta o Parecer CFM nº 2/16.
- 3 – O bevacizumabe (Avastin) é vendido na sua embalagem original para uso hospitalar exclusivo com volume por ampola de 400 mg em 16 ml ou 100 mg em 4 ml (25 mg/ml), em condicionamento especial, que inclui sua manutenção em cadeia fria no transporte e na estocagem.
- 4 – O médico poderá cobrar do seu paciente pelo uso do medicamento bevacizumabe (Avastin), pois a sua prescrição faz parte da consulta médica, ressaltando que é necessário o consentimento do paciente para o seu uso;
- 5 – O uso do medicamento, *off-label*, na DMRI, só pode ser feito mediante fracionamento, sob responsabilidade ética, civil e criminal do prescritor, obedecendo às normas preconizadas pela Anvisa e de acordo com o Parecer CFM nº 2/2016.

Este é o parecer, S.M.J.

Brasília-DF, 9 de dezembro de 2016.

JOSÉ FERNANDO MAIA VINAGRE
Conselheiro-relator

ANEXO C - PORTAL ANVISA – USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS

BRASIL Serviços Simplifique! Participe Acesso à informação Legislação Canais

Ir para o conteúdo 1 Ir para o menu 2 Ir para a busca 3 Ir para o rodapé 4

ACESSIBILIDADE ALTO CONTRASTE MAPA DO SITE ENGLISH

ANVISA
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Webmail Perguntas Frequentes Legislação Contato Serviços da Anvisa Dados Abertos Área de Imprensa

Buscar no portal

VOCÊ ESTÁ AQUI: PÁGINA INICIAL / BUSCA USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS

Publicador de conteúdo

Retornar para página inteira



Uso off label de medicamentos

Cada medicamento registrado no Brasil recebe aprovação da Anvisa para uma ou mais indicações, as quais passam a constar na sua bula, e que são as respaldadas pela Agência. O registro de medicamentos novos é concedido desde que sejam comprovadas a qualidade, a eficácia e a segurança do medicamento, sendo as duas últimas baseadas na avaliação de estudos clínicos realizados para testá-lo para essas indicações.

Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação isso não implica que esta seja a única possível, e que o medicamento só possa ser usado para ela. Outras indicações podem estar sendo, ou vir a ser estudadas, as quais, submetidas à Anvisa quando terminados os estudos, poderão vir ser aprovadas e passar a constar da bula. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por exemplo, ampliar o uso do medicamento para outra faixa etária, para uma fase diferente da mesma doença para a qual a indicação foi aprovada, ou para uma outra doença, assim como o uso pode se tornar mais restrito do que inicialmente se aprovou.

Uma vez comercializado o medicamento, enquanto as novas indicações não são aprovadas, seja porque as evidências para tal ainda não estão completas, ou porque a agência reguladora ainda as está avaliando, é possível que um médico já queira prescrever o medicamento para um seu paciente que tenha uma delas. Podem também ocorrer situações de um médico querer tratar pacientes que tenham uma certa condição que, por analogia com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, ele acredite possam vir a se beneficiar de um determinado medicamento não aprovado para ela.

Quando o medicamento é empregado nas situações descritas acima está caracterizado o uso off label do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula. O uso off label de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Há casos mesmo em que esta indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos. Tais indicações possivelmente nunca constarão da bula do medicamento porque jamais serão estudadas por ensaios clínicos.

O que é uso off label hoje pode vir a ser uso aprovado amanhã, mas nem sempre isso ocorrerá. O que é off label hoje, no Brasil, pode já ser uso aprovado em outro país. Não necessariamente o medicamento virá a ser aprovado aqui, embora frequentemente isso vá ocorrer, já que os critérios de aprovação estão cada vez mais harmonizados internacionalmente.

A aprovação no Brasil, porém, pode demorar, por vários motivos, entre os quais o de que o pedido de registro pode ser feito muito mais tarde aqui do que em outros países. Também pode ocorrer que o medicamento receba aprovação acelerada em outro país, baseada na apresentação de estudos preliminares ou incompletos, o que, via de regra, não é aceito pela Anvisa. Por fim, um uso autorizado no Brasil pode ser uso off label em outros países.

A classificação de uma indicação como off label pode, pois, variar temporalmente e de lugar para lugar. O uso off label é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto.

Assessoria de Imprensa da Anvisa

Fonte: Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true> Acesso em: 26/11

**ANEXO D - PARECER Nº 808/2012-AGU/CONJUR-MS/PSFF -
RESPONSABILIDADE DE PLANOS DE SAÚDE QUANTO AO
FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS.**



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

PARECER Nº 808/2012-AGU/CONJUR-MS/PSFF

ASSUNTO: Responsabilidade de planos de saúde quanto ao fornecimento de medicamentos.

EMENTA: PLANOS DE SAÚDE. FORNECIMENTO DE
MEDICAMENTOS. HIPÓTESES OBRIGATÓRIAS.
DECISÃO JUDICIAL. FORNECIMENTO PELA UNIÃO.
ENRIQUECIMENTO SEM CAUSA. ART. 32 DA LEI
9.656/98. RESSARCIMENTO. DENUNCIÇÃO DA
LIDE. AÇÃO DE REGRESSO.

RELATÓRIO

Senhor Consultor Jurídico,

Trata-se de parecer acerca da responsabilidade dos planos de assistência à saúde no que tange ao fornecimento de medicamentos aos segurados, no bojo do qual se buscará delimitar a abrangência de tal responsabilidade, os medicamentos cujo fornecimento é obrigatório, as possibilidades jurídicas de a União buscar o ressarcimento juntos a tais

planos de assistência quando for condenada judicialmente a fornecer medicamentos a beneficiários de planos de saúde.

PARECER Nº 808/2012-AGU/CONJUR-MS/PSFF

CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Dessa forma, o presente parecer servirá como orientação à Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde, Coordenação de Assuntos Judiciais, de como proceder nos casos em que o medicamento pleiteado em demanda judicial seja de cobertura obrigatória dos planos de assistência à saúde e o autor do processo judicial seja beneficiário destes, sugerindo-se, ainda, que tais recomendações sejam repassadas aos órgãos de execução da Procuradoria-Geral da União, responsáveis pela demanda judicial.

Cabe esclarecer, ainda, que o presente parecer se baseia nos fundamentos trazidos pela nota nº 167/2012/GEAS/CGRAS/DIPRO/ANS, a qual foi elaborada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar com o fim de auxiliar a Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde a fixar uma orientação para a atuação nos casos acima narrados.

É o relatório.

FUNDAMENTAÇÃO

Com o intuito de regular a atuação dos planos e seguros privados de assistência à saúde o Poder Legislativo editou a Lei nº 9.656/98, sendo submetidas às suas disposições as pessoas jurídicas de direito privado que operam planos de assistência à saúde, nos moldes do art. 1º do referido diploma legal.

A fim de regular e fiscalizar a atuação de tais pessoas jurídicas, o art. 1º, §1º, da Lei 9.656/98 submeteu as supracitadas pessoas jurídicas às normas oriundas da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Portanto, diante do relevante interesse público que a saúde suplementar desperta, o legislador entendeu pertinente que tal atividade, mesmo exercida por CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

particulares, merecia ser regulada, fiscalizada e normatizada por pessoa jurídica de direito público, razão pela qual designou a ANS para o exercício deste importante papel.

Dessa forma, não se pode considerar, como outrora, que por se tratar de contratos e relações particulares, o regime dos planos de assistência à saúde estaria sujeito unicamente à esfera da autonomia da vontade privada dos contratantes.

Sabe-se que, há décadas, impulsionado ainda mais pelo surgimento da CRFB/88, o Direito Civil deixou de ser regulado somente por normas de direito privado, sofrendo enorme influência dos ramos do Direito Público (se é que ainda é cabível essa tradicional classificação doutrinária bifurcada).

Percebe-se, portanto, que há verdadeira constitucionalização do Direito Civil, devendo este ser interpretado à luz das normas constitucionais, as quais irradiam os seus valores principiológicos tanto na atividade do legislador, quanto na interpretação e aplicação das normas existentes.

Assim, não por mero acaso o legislador tratou de regulamentar intensamente a atividade de saúde suplementar, concedendo poderes à ANS para que esta regulamente ainda mais pormenorizadamente tal atividade que, além do seu caráter econômico e privado, possui relevantíssimo interesse público no seu desempenho.

Isso porque a CRFB/88 estabeleceu em seu art. 6º que a saúde é direito social e, portanto, fundamental, daqueles que estejam em solo pátrio, devendo ser fomentado pelo Estado, seja direta ou indiretamente, um sistema de saúde que atenda as necessidades da população.

Demonstrando a importância do direito à saúde para o Estado Democrático de Direito Brasileiro, a CRFB/88 trouxe um rol de artigos específicos sobre a saúde, estabelecendo no seu art. 196 que:

Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

Sabedora, todavia, que um sistema de saúde unicamente público não seria capaz de garantir a todos os cidadãos brasileiros, seja pela escassez de recursos seja pela missão hercúlea que seria gerir um sistema em tais moldes, o Poder Constituinte elaborou as seguintes normas:

Art. 197. São de relevância pública as ações e serviços de saúde, cabendo ao Poder Público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle, devendo sua execução ser feita diretamente ou através de terceiros e, também, por pessoa física ou jurídica de direito privado.

Art. 199. A assistência à saúde é livre à iniciativa privada.

Ora, depreende-se de tais normas que, para que seja atingido o direito à saúde que idealizou o constituinte, é imprescindível a participação da iniciativa privada, a fim de garantir àqueles que puderem e quiserem arcar com os custos o acesso aos serviços de saúde prestados por particulares.

Assim, a iniciativa privada possui importante papel no sistema de saúde brasileiro, pois, ao mesmo tempo em que incrementa a atividade econômica e gera

CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

a faculdade dos cidadãos em contratarem serviços de saúde que mais se amoldem aos seus perfis, desafoga, ao menos em parte, o sistema de saúde público, o qual teria dificuldades em garantir o direito à saúde à integralidade da população.

Trata-se, portanto, de medida extremamente salutar por parte do Constituinte. Porém, não se pode esquecer, jamais, que o direito à saúde, mesmo quando prestado através de

particulares, nunca perderá o interesse público que o fundamenta, daí a opção da regulação pormenorizada da atividade dos planos privados de assistência à saúde.

Partindo-se desse pressuposto e passando-se a analisar mais detidamente a questão do fornecimento de medicamentos, a ANS, conforme se pode extrair da nota técnica anexa (Nota nº 167/2012/GEAS/CGRAS/DIPRO/ANS):

“considera que programas e políticas que facilitem o acesso dos pacientes aos medicamentos necessários para o tratamento de suas doenças (incluindo aqueles de uso domiciliar), constituem um fator de fundamental importância para o aprimoramento da assistência à saúde. Por este motivo, a Assistência Farmacêutica foi incluída como um dos eixos temáticos da Agenda Regulatória da ANS(…)”

Continua a autarquia em sua exposição:

“Para poder conhecer melhor as experiências desenvolvidas na área de Assistência Farmacêutica, a ANS constituiu um Grupo Técnico composto por operadoras, associações de pacientes e empresas especializadas. Este Grupo tem por objetivo ampliar as discussões com vistas à elaboração de um ato normativo que oriente a criação de programas de CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Assistência Farmacêutica que sejam efetivos e viáveis, possibilitando o acesso amplo a medicamentos no âmbito da Saúde Suplementar.”

Sabendo-se da importância da Assistência Farmacêutica para a ANS, passará a ser analisada a responsabilidade dos planos de assistência à saúde no fornecimento de medicamentos aos beneficiários.

DA RESPONSABILIDADE DOS PLANOS NO FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS

Primeiramente, na análise do plano infraconstitucional, a Lei 9.656/98 trouxe algumas coberturas obrigatórias para os planos de assistência a saúde, inclusive na matéria de fornecimento de medicamentos.

Assim, deve-se analisar o disposto na seguinte norma do apontado diploma legislativo:

Art. 12. São facultadas a oferta, a contratação e a vigência dos produtos de que tratam o inciso I e o § 1º do art. 1º desta Lei, nas segmentações previstas nos incisos I a IV deste artigo, respeitadas as respectivas amplitudes de cobertura definidas no plano-referência de que trata o art.

10, segundo as seguintes exigências mínimas:

II - quando incluir internação hospitalar:

d) cobertura de exames complementares indispensáveis para o controle da evolução da doença e elucidação diagnóstica, fornecimento de medicamentos, anestésicos, gases medicinais, transfusões e sessões de CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

quimioterapia e radioterapia, conforme prescrição do médico assistente, realizados ou ministrados durante o período de internação hospitalar;

Da leitura da referida norma, constata-se que se devem diferenciar, primeiramente, os planos que incluem em sua cobertura internação hospitalar e aqueles que não a incluem.

Tratando-se de planos que asseguram a internação hospitalar, torna-se obrigatório o fornecimento de medicamentos, anestésicos, gases medicinais, transfusões e sessões de quimioterapia e radioterapia, conforme prescrição do médico, realizados ou ministrados durante o período de internação hospitalar.

Percebe-se, portanto, que nos planos que cobrem internação hospitalar, todos os medicamentos prescritos por médico para utilização durante a internação deverão ser obrigatoriamente fornecidos pelos planos.

Porém, há exceção a essa regra, em favor dos beneficiários. Há um caso em que, mesmo o medicamento sendo ministrado fora da unidade hospitalar, será de fornecimento obrigatório pelos planos de assistência.

Tal exceção se dá nos casos de internação domiciliar, modalidade de tratamento que não é obrigatória segundo a Lei ou normatização infralegal, mas que pode ser oferecida, com ou sem previsão contratual, como cobertura adicional.

Como se extrai da nota técnica anexa:

“nos casos em que a operadora, de comum acordo com o paciente ou seus familiares, resolva cobrir a internação domiciliar como substituição CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

a uma internação hospitalar, a RN nº 211/2010, alterada pela RN ° 262/2011, determina que as coberturas asseguradas devem ser as mesmas daquelas previstas, nos planos com cobertura hospitalar, para os períodos de internação, o que inclui as despesas com medicamento.”

Portanto, nos casos em que o plano autorize a internação domiciliar em substituição à hospitalar, também se faz cogente a norma trazida no art. 12, II, d, da Lei 9.656/98, sendo obrigatório o fornecimento dos medicamentos.

Findando o assunto, leia-se a seguinte disposição do art. 13 da RN nº 211 da ANS:

“Art. 13. Caso a operadora ofereça a internação domiciliar em substituição à internação hospitalar, com ou sem previsão contratual, deverá obedecer às exigências previstas nos normativos vigentes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA e nas alíneas “c”, “d” e “e” do inciso II do artigo 12 da Lei nº 9.656, de 1998.

Parágrafo único. Nos casos em que a assistência domiciliar não se dê em substituição à internação hospitalar, esta deverá obedecer à previsão contratual ou à negociação entre as partes.”

Passando-se para a regulamentação infralegal sobre o fornecimento de medicamentos pelos planos de assistência à saúde, constata-se que a Resolução Normativa 167/1998 estabeleceu, tanto para planos com cobertura hospitalar quanto para os planos com cobertura ambulatorial, a obrigatoriedade de cobertura à quimioterapia oncológica ambulatorial, definida como:

“(…) aquela baseada na administração de medicamentos para tratamento do câncer, incluindo os medicamentos para o controle de CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

efeitos adversos relacionados ao tratamento que, independentemente da via de administração e da classe terapêutica necessitem, conforme prescrição do médico assistente, ser administrados sob intervenção ou supervisão direta dos profissionais, dentro do estabelecimento de saúde.” (nota técnica anexa)

Dessa forma, também é obrigatório para os planos o fornecimento dos medicamentos necessários à quimioterapia oncológica ambulatorial, incluindo-se aqueles necessários para controlar os efeitos adversos. Nesse sentido, vide os seguintes dispositivos da resolução nº 211 da ANS:

Art. 17 O Plano Ambulatorial compreende os atendimentos realizados em consultório ou em ambulatório, definidos e listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, não incluindo internação hospitalar ou procedimentos para fins de diagnóstico ou terapia que, embora prescindam de internação, demandem o apoio de estrutura hospitalar por período superior a 12 (doze) horas, ou serviços como unidade de terapia intensiva e unidades similares, observadas as seguintes exigências:

XI – cobertura de quimioterapia oncológica ambulatorial, entendida como aquela baseada na administração de medicamentos para tratamento do câncer, incluindo

medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento e adjuvantes que, independentemente da via de administração e da classe terapêutica necessitem, conforme prescrição do médico assistente, ser administrados sob intervenção ou supervisão direta de profissionais de saúde dentro de estabelecimento de Saúde;

Art. 18 O Plano Hospitalar compreende os atendimentos realizados em todas as modalidades de internação hospitalar e os atendimentos caracterizados como de urgência e emergência, conforme Resolução específica vigente, não incluindo atendimentos ambulatoriais para fins de diagnóstico, terapia ou recuperação, ressalvado o disposto no inciso X deste artigo, observadas as seguintes exigências:

X - cobertura obrigatória para os seguintes procedimentos considerados especiais cuja necessidade esteja relacionada à continuidade da assistência prestada em nível de internação hospitalar: (Redação dada pela RN nº 262, de 01/08/2011)

b) quimioterapia oncológica ambulatorial, como definida no artigo 17, inciso XI, desta Resolução;

Desbravando-se ainda mais o plano infralegal, extrai-se da Resolução nº 211/2010, dispondo que também é obrigatória a cobertura dos medicamentos registrados na ANVISA que necessitem ser utilizados para a realização dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos previstos no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, relação esta que constitui a cobertura mínima obrigatória dos planos regulamentados pela Lei 9.656/98.

Portanto, para a realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos previstos no rol obrigatório, os planos deverão também fornecer os medicamentos necessários a tais procedimentos, conforme se extrai do art. 17, III, da RN nº 211 da ANS, abaixo transcrito:

III - cobertura de medicamentos registrados/regularizados na ANVISA, utilizados nos procedimentos diagnósticos e terapêuticos contemplados nos Anexos e nos artigos desta Resolução Normativa;

Por fim, a partir de 1º de janeiro de 2012, a Resolução Normativa nº 262/2011 disciplinou como obrigatória a cobertura de terapia, realizada em regime ambulatorial, com medicamentos denominados imunobiológicos, “também chamados de modificadores da resposta biológica, os quais utilizam mecanismos de ativação do próprio sistema imunológico do paciente no combate a processos inflamatórios auto-imunes ou a disfunções celulares específicas.”

Resumidamente, há o seguinte quadro:

1. Planos com cobertura hospitalar:
 - 1.1 Todos os medicamentos prescritos pelo médico assistente para a administração durante o período de internação hospitalar, desde que seu uso se dê em conformidade com as indicações previstas na bula do medicamento registrado junto à ANVISA (inclui-se, no presente caso, a internação domiciliar em substituição à hospitalar);
 - 1.2 Quimioterapia oncológica ambulatorial, como definida no texto;
2. Planos com cobertura ambulatorial:
 - 2.1 Quimioterapia oncológica ambulatorial;
 - 2.2 Terapia imunobiológica, conforme diretriz de utilização;
 - 2.3 Medicamentos utilizados nos procedimentos diagnósticos e terapêuticos previstos na cobertura obrigatória.

Contudo, existem exceções à obrigatoriedade de fornecimento dos medicamentos pelos planos. Como se extrai do art. 10, V e VI, da Lei 9.656/98, faculta-se aos planos a exclusão contratual do dever de fornecer medicamentos de uso domiciliar e de medicamentos sem registro junto à ANVISA:

Art. 10. É instituído o plano-referência de assistência à saúde, com cobertura assistencial médico-ambulatorial e hospitalar, compreendendo partos e tratamentos, realizados exclusivamente no Brasil, com padrão de enfermagem, centro de terapia intensiva, ou similar, quando necessária a internação hospitalar, das doenças listadas na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, da Organização Mundial de Saúde, respeitadas as exigências mínimas estabelecidas no art. 12 desta Lei, exceto:

V - fornecimento de medicamentos importados não nacionalizados;

VI - fornecimento de medicamentos para tratamento domiciliar;

Já o art. 10, I, da Lei 9.656/98, faculta a exclusão da cobertura de medicamentos para tratamentos experimentais, o que inclui o uso de medicamentos para indicações clínicas diversas daquelas previstas na bula do medicamento (uso off-label):

I - tratamento clínico ou cirúrgico experimental;

Percebe-se, portanto que, mesmo nas hipóteses narradas acima como de fornecimento obrigatório, é facultada a exclusão contratual do fornecimento de tais medicamentos nos casos de medicamentos sem registro junto à ANVISA ou quando ocorre o uso off-label.

CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Importante observar, porém, que os planos podem ampliar a cobertura dos medicamentos a serem fornecidos, devendo tal fato ser verificado pontualmente em cada contrato de seguro saúde, nos termos do art. 15 da resolução nº 211 da ANS:

Art. 15. As operadoras de planos privados de assistência à saúde poderão oferecer, por sua iniciativa, cobertura maior do que a mínima obrigatória prevista nesta Resolução Normativa e nos seus Anexos, inclusive medicação de uso oral domiciliar.

Ficou traçado, desse modo, o âmbito de responsabilidade dos planos de assistência à saúde no que tange ao fornecimento de medicamentos aos beneficiários. Passarão a ser vistas, agora, as consequências jurídicas de tal obrigatoriedade quando a União é condenada judicialmente a fornecer medicamento que o plano era obrigado a fornecer.

DO DEVER DOS PLANOS DE REEMBOLSAR A UNIÃO

Primeiramente, deve-se esclarecer que o Sistema Único de Saúde é universal, tendo qualquer pessoa direito a tratar-se através do sistema, devendo haver o atendimento integral, conforme determinado no art. 198, II, da CRFB/88.

Com base em tal princípio, o Poder Judiciário vem condenando, sistematicamente, a União a fornecer diversos medicamentos às pessoas que buscam a tutela judicial do direito à saúde.

Deixando de lado o acerto ou desacerto da judicialização das políticas de saúde, o fato é que milhares de decisões judiciais condenam a União todos os meses a fornecer diversos tipos de medicamentos.

Contudo, o Poder Judiciário não vem discutindo, no caso concreto, a corresponsabilidade dos planos de assistência à saúde no fornecimento do medicamento pleiteado, sequer sendo indagado nos autos do processo judicial se o autor é beneficiário de algum plano de saúde.

Ora, como visto acima, há casos em que há o dever legal de fornecimento dos medicamentos pelos planos privados de assistências à saúde.

Nesse sentido, deixar a cargo do erário o custo e a responsabilidade do fornecimento de medicamentos, cuja responsabilidade pertence à pessoa jurídica de direito privado que auferi lucro para, supostamente, prestar os serviços de saúde aos beneficiários, contraria a razoabilidade.

Não há como justificar que empresas que exploram uma atividade econômica, engordem seus lucros ao custo dos recursos da União destinados ao Sistema Público de Saúde.

Como se sabe e já foi exposto acima, a partir da CRFB/88 ficou notória a submissão das relações privadas também às normas de interesse público, havendo, como alguns doutrinadores denominam, uma publicização do Direito Civil.

Uma das grandes novidades legislativas recentes foi a incorporação pelo Código Civil de 2002 de normas constitucionais que determinam que a função social seja observada nas relações privadas.

Assim, o art. 5º, XXIII, da CR FB/88 estabelece que a propriedade atenderá a sua função social e o art. 170 da Lei maior elenca a função social da propriedade como princípio regente da ordem econômica.

Na mesma linha, o Código Civil de 2002 traz a função social dos contratos, conforme dispõe o art. 421 do Código Civil:

Art. 421. A liberdade de contratar será exercida em razão e nos limites da função social do contrato.

Portanto, os contratos se dão em razão e nos limites da sua função social, sendo intrínseco a todos os contratos o respeito a tal norma principiológica. Ainda mais razão há para a observância da função social do contrato quando a relação jurídica envolve o direito à saúde de um dos contratantes, direito este fundamental, conforme dispõe o art. 6º da CRFB/88.

Pergunta-se, portanto, se há respeito à função social do contrato de plano de saúde quando o plano contratante deixa de fornecer o medicamento cuja obrigação lhe é inerente e deixa que o custo de tais bens recaia sobre o erário?

Obviamente, a resposta há de ser negativa. Como narrado no início desta fundamentação, um dos motivos da prestação de serviços de saúde pela iniciativa privada, além do princípio da livre iniciativa, é a necessidade da existência de um sistema de saúde complementar ao sistema público para que seja garantido o direito de saúde à população.

Ao se tratar do direito à saúde, um direito social por excelência, é necessário ao Estado realizar escolhas trágicas, que nada mais exprimem senão, de um lado, a situação de tensão dialética entre a necessidade estatal de tornar CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

concretas e reais as ações e prestações de saúde em favor das pessoas, e, de outro, as dificuldades governamentais de viabilizar a alocação de recursos financeiros, sempre tão dramaticamente escassos.

Portanto, sabendo-se que a necessidade de prestação de serviço é quase infinita e que os recursos orçamentários, por sua própria natureza, são finitos, o Poder Público teria imensas dificuldades orçamentárias para garantir o direito à saúde integral a toda população.

Antevendo tal dificuldade, o Constituinte, sabiamente, abriu à iniciativa privada a possibilidade de prestação de serviços em saúde como um modo de fomentar a atividade econômica e desafogar a pressão da demanda sobre o SUS. Analogicamente, pode-se comparar ao princípio da capacidade contributiva, ou seja, aqueles que possuem uma situação econômica mais favorável naturalmente passam a procurar o sistema privado de saúde, desafogando o sistema público e possibilitando a melhoria dos serviços prestados pelo SUS.

Diante do exposto, compreende-se que a função social do contrato de plano de saúde é imensa, tendo em vista a natureza do direito com que trata e, ao mesmo tempo, a suma importância da existência de um bom sistema privado de saúde para o funcionamento eficaz do sistema público.

Ora, quando os planos de saúde deixam de fornecer os medicamentos obrigatórios aos beneficiários e estes são fornecidos à custa da União há, sem dúvida, violação à função social do contrato.

Não há como se sustentar a legitimidade de uma conduta na qual um ente privado embolsa grandes lucros, deixa de prestar o serviço que lhe é inerente e transfere parte do ônus de sua atividade econômica aos cofres públicos.

CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Persistindo este tipo de conduta, haverá, na verdade, verdadeira transferência de dinheiro público para a iniciativa privada, gerando um enriquecimento que, além de ser sem causa, é ilícito.

E como é notório, o direito brasileiro não pactua com o enriquecimento sem causa, muito menos quando este se dá em detrimento do direito individual e coletivo à saúde. Em razão disso, o Código Civil dispõe:

Art. 884. Aquele que, sem justa causa, se enriquecer à custa de outrem, será obrigado a restituir o indevidamente auferido, feita a atualização dos valores monetários.

Art. 885. A restituição é devida, não só quando não tenha havido causa que justifique o enriquecimento, mas também se esta deixou de existir.

Perceba-se, portanto, que o direito não admite a existência de enriquecimento sem causa e o trata como situação irregular e transitória, caminhando e impulsionando as forças naturais para o reestabelecimento do status quo ante, ou seja, a restituição do valor acrescido ilicitamente ao patrimônio de outrem.

No presente caso, não há outra solução a ser tomada, a não ser o pleito da União de restituição pelas operadoras de plano de saúde dos valores que tenha despendido em razão de medicamentos de fornecimento obrigatório pelos planos a seus beneficiários.

A saída é jurídica e moralmente irrepreensível, tendo em vista que não há razão, diante da função social do contrato de plano de saúde, para a União fornecer medicamento ao qual a operadora do plano estava obrigada a fornecer.

Deve-se observar, ainda, a possibilidade de aplicação analógica do disposto no art. 32 da Lei 9.656/98, abaixo transcrito:

Art. 32. Serão ressarcidos pelas operadoras dos produtos de que tratam o inciso I e o § 1º do art. 1º desta Lei, de acordo com normas a serem definidas pela ANS, os serviços de atendimento à saúde previstos nos respectivos contratos, prestados a seus consumidores e respectivos dependentes, em instituições públicas ou privadas, conveniadas ou contratadas, integrantes do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ora, tal norma tem plena aplicação ao caso concreto pois, apesar de não se tratar de uma prestação espontânea pela União, mas sim através de uma ordem judicial, trata-se de prestação de serviço à saúde cuja responsabilidade era da operadora de plano de saúde, razão pela qual, deve-se aplicar a referida norma à situação apontada, justificando-se o ressarcimento à União dos custos oriundos do fornecimento do medicamento.

Antes que seja alegada a inconstitucionalidade de tal norma, é de bom tom colacionar o seguinte julgado do STF:

EMENTA: AÇÃO DIRETA DE INCONSTITUCIONALIDADE. LEI ORDINÁRIA 9.656/98. PLANOS DE SEGUROS PRIVADOS DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. MEDIDA PROVISÓRIA 1730/98. PRELIMINAR. ILEGITIMIDADE ATIVA. INEXISTÊNCIA. AÇÃO CONHECIDA. INCONSTITUCIONALIDADES FORMAIS E OBSERVÂNCIA DO DEVIDO PROCESSO LEGAL. OFENSA AO DIREITO ADQUIRIDO E AO ATO JURÍDICO PERFEITO. 1. Propositura da ação. Legitimidade. Não depende de autorização específica dos filiados a propositura de ação direta de inconstitucionalidade. Preenchimento dos requisitos necessários. 2. Alegação genérica de existência de vício formal das normas impugnadas. Conhecimento. Impossibilidade. 3.

Inconstitucionalidade formal quanto à autorização, ao funcionamento e ao órgão fiscalizador das empresas operadoras de planos de saúde. Alterações introduzidas pela última edição da Medida Provisória 190818/99. Modificação da natureza jurídica das empresas. Lei regulamentadora. Possibilidade. Observância do disposto no artigo 197 da Constituição Federal. 4. Prestação de serviço médico pela rede do SUS e instituições conveniadas, em virtude da impossibilidade de atendimento pela operadora de Plano de Saúde. Ressarcimento à Administração Pública mediante condições preestabelecidas em resoluções internas da Câmara de Saúde Complementar. Ofensa ao devido processo legal. Alegação improcedente. Norma programática pertinente à realização de políticas públicas. Conveniência da manutenção da vigência da norma impugnada. 5. Violação ao direito adquirido e ao ato jurídico perfeito. Pedido de inconstitucionalidade do artigo 35, caput e parágrafos 1o e 2o, da Medida Provisória 1730-7/98. Ação não conhecida tendo em vista as substanciais alterações neles promovida pela medida provisória superveniente. 6. Artigo 35-G, caput, incisos I a IV, parágrafos 1o, incisos I a V, e 2o, com a nova versão dada pela Medida Provisória 1908-18/99. Incidência da norma sobre cláusulas contratuais preexistentes, firmadas sob a égide do regime legal anterior. Ofensa aos princípios do direito adquirido e do ato jurídico perfeito. Ação conhecida, para suspender-lhes a eficácia até decisão final da ação. 7. Medida cautelar deferida, em parte, no que tange à suscitada violação ao artigo 5o, XXXVI, da Constituição, quanto ao artigo 35-G, hoje, renumerado como artigo 35-E pela Medida Provisória 1908-18, de 24 de setembro de 1999; ação conhecida, em parte, quanto ao pedido de inconstitucionalidade do § 2o do artigo 10 da Lei 9656/1998, com a redação dada pela Medida Provisória 1908-18/1999, para suspender a eficácia apenas da expressão "atuais e". Suspensão da eficácia do artigo 35-E (redação dada pela MP 2177-44/2001) e da expressão "artigo 35-E", contida no artigo 3o da Medida Provisória 1908-18/99.

(ADI 1931 MC, Relator(a): Min. MAURÍCIO CORRÊA, Tribunal Pleno, CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

julgado em 21/08/2003, DJ 28-05-2004 PP-00003 EMENT VOL-02153-02 PP-00266)

Portanto, é plenamente exigível a pretensão da União que busque o ressarcimento ao erário das verbas gastas em razão do fornecimento de medicamentos através de demandas judiciais quando os autores destas sejam beneficiários de planos de saúde e o medicamento seja de fornecimento obrigatório, seja em razão da lei, seja em razão das disposições do contrato.

DA DENUNCIAÇÃO DA LIDE

Verificando-se, no caso concreto, que a lide se amolda à situação acima narrada, opina a Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde aos órgãos de execução da Procuradoria-Geral da União responsáveis que efetuem a denúncia da lide, trazendo para o processo judicial a pretensão ressarcitória da União junto à operadora do plano de saúde.

Isso porque, analisando-se as alternativas processuais, a denúncia da lide é aquela que melhor atende a pretensão processual da União em tais casos, conforme se verifica do art. 70, III, da CRFB/88:

Art. 70. A denúncia da lide é obrigatória:

III - àquele que estiver obrigado, pela lei ou pelo contrato, a indenizar, em ação regressiva, o prejuízo do que perder a demanda.

Embora a doutrina e jurisprudência sejam pacíficas ao afirmar que tal hipótese não mais é obrigatória, trata-se de medida processual salutar, tendo em CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

vista a economia processual e a celeridade obtidas ao se propor tal modalidade de intervenção de terceiro.

Portanto, identificando-se que o autor da demanda é beneficiário de plano de saúde e constatando-se o dever da operadora em fornecer o medicamento, seja nas hipóteses acima narradas, seja através da análise específica do contrato, sugere-se que a Procuradoria faça a denúncia da lide, buscando em favor da União o ressarcimento dos gastos com o medicamento em face da operadora de plano de saúde.

DA POSSIBILIDADE DE AJUIZAMENTO DE AÇÃO DE REGRESSO

Não tendo sido proposta ou aceita a denúncia da lide, haverá, ainda, a possibilidade de propositura de ação de regresso em face da operadora, tendo em vista que, como já afirmado, o art. 70, III, do CPC não é uma hipótese de denúncia obrigatória da lide.

Tendo em vista tal possibilidade e sabendo-se que até agora não é hábito na defesa da União a tentativa de ressarcimento junto às operadoras de plano de saúde, vislumbra-se que há grande quantidade de demandas já ajuizadas nas quais será cabível o ajuizamento de ação de regresso.

Porém, tendo em vista a prescrição, deve-se limitar tal busca, caso haja condições materiais, humanas e haja conveniência e interesse por parte dos órgãos interessados, às ações que tenham transitado em julgado há menos de 5 anos, sob pena de ter ocorrido a prescrição, nos moldes do art. 1º, do Decreto 20.910/32.

CONCLUSÃO

Ante o exposto, conclui-se que, em se tratando de medicamento cujo fornecimento seja de responsabilidade de um plano de saúde, cabe à União, primeiramente, solicitar que essa obrigação jurídica seja prestada por quem está obrigado legal ou contratualmente: o plano privado de assistência à saúde. Caso isso não seja viável, a União deverá pleitear o ressarcimento dos custos do fornecimento em face da operadora do plano de saúde responsável, caso o autor da demanda judicial seja beneficiário de tal plano.

É o parecer.

À consideração do Ilustríssimo Coordenador de Assuntos Judiciais.

Brasília, 01 de julho de 2012.

PAULO SÉRGIO FERREIRA FILHO

Advogado da União

De acordo, Brasília, 01 de julho de 2012.

HIGOR REZENDE PESSOA

Advogado da União

Coordenador de Assuntos Judiciais

De acordo, Brasília, 01 de julho de 2012.

ALESSANDRA VANESSA ALVES

Advogada da União

Coordenadora-Geral de Assuntos Jurídicos

De acordo, Brasília, 01 de julho de 2012.

JEAN KEIJI UEMA

Consultor Jurídico

**ANEXO E - NOTA nº 8/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU – Art.21 Dec.
8077/2013**



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO PROCURADORIA-GERAL FEDERAL PROCURADORIA
FEDERAL JUNTO À AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COORDENAÇÃO DE
CONSULTIVO

SIA TRECHO 05 - ÁREA ESPECIAL 57 - BLOCO 'D', 3º ANDAR

NOTA nº 8/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU

NUP: 25351.902767/2018-53

**INTERESSADOS: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA -
ANVISA**

**ASSUNTOS: DIREITO ADMINISTRATIVO E OUTRAS MATÉRIAS DE
DIREITO PÚBLICO**

1. O presente procedimento administrativo eletrônico teve início em consulta formulado pelo Senhor Diretor Titular da Terceira Diretoria, no rastro da manifestação deste Órgão Jurídico nos autos do processo de nº 25351.911814/201779, representada pelo Parecer de nº 74/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU.
2. A discussão de fundo enfrentada pelo opinativo acima mencionada teve por objeto a competência desta Agência para autorizar o uso no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS de medicamentos fora das indicações terapêuticas aprovadas em seu registro, a partir da previsão do art. 21, do Decreto de nº 8.077, de 2013.
3. Na consulta específica deste autos o Senhor Diretor lançou as questões adiante, **verbis**:
" Tendo tomado conhecimento do Parecer n. 00074/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI nº 0291855), exarado por essa Procuradoria-Geral Federal junto à Anvisa (PROCR), o qual, em síntese, concluiu pela ilegalidade do disposto no art. 21 do Decreto nº 8.077/2013, consulto essa Procuradoria sobre o posicionamento legal que a Anvisa deve adotar na presente situação, considerando que o referido dispositivo se encontra vigente, mas que contraria o disposto na Lei nº 6.360/76.
Desta feita, com o propósito de subsidiar devidamente o processo de tomada de decisão desta Anvisa, recomendo que essa PROCR avalie as manifestações jurídicas existentes sobre o tema, a fim de solicitar à Advocacia-Geral da União (AGU) posicionamento sobre a controvérsia identificada, conforme a competência prevista no inciso III do Art. 14 do Decreto nº 7.392 de 2010, que aprova a estrutura regimental daquela instituição."
4. Por intermédio da NOTA nº 24/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, propusemos à Chefia desta Procuradoria Federal, a remessa dos autos à CONJUR-MS/CGU/AGU

porque a matéria diz respeito à atuação Ministerial, em especial às atividades da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC.

5. Na mesma Nota antes indigitada, fizemos a observação, com a devida **venia**, que tanto o Procurador-Chefe no DESPACHO nº 67/2018/GAB/PFANVISA/PGF/AGU, que aprovou o Parecer de nº

74/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, quanto o Senhor Diretor Consulente haviam citado a palavra " ilegalidade" para se referir à conclusão contida no opinativo, mas, na verdade, o posicionamento jurídico adotado pelo ínclito parecerista não foi o da ilegalidade e sim que a aplicação do art. 21, do Decreto de nº 8.077, de 2013 é apenas compatível quando aplicável à hipótese do art. 24, da Lei nº 6.360, de 1976.

6. Com a Concordância da Chefia deste Órgão Jurídico, foram remetidos estes autos à CONJUR-

MS/CGU/AGU para emissão de sua opinião jurídica sobre a matéria.

7. Sucede que a CONJUR-MS/CGU/AGU entendeu haver dubiedade entre o posicionamento anterior desta Agência, citando o caso da liberação *off label* do medicamento Avastin e o encaminhamento da NOTA nº 24/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU no cotejo do Parecer de nº 74/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU e seu respectivo Despacho de aprovação (DESPACHO nº 67/2018/GAB/PFANVISA/PGF/AGU) .

<https://sapiens.agu.gov.br/documento/235952324> 1/2 4/1/2019

<https://sapiens.agu.gov.br/documento/235952324>

8. Cabe pontuar que mesmo na hipótese do medicamento Avastin, citado como referência pela Nota da CONJUS-MS, ora respondida, o entendimento desta Procuradoria, externado pelo Parecer CONS. nº 34/2016/PFANVISA/PGF/AGU, que se junta a este NUP, reproduz posicionamento alinhado às inteiras com o Parecer de nº 74/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU.

9. Logo, o entendimento da Administração Superior desta Agência para autorizar o bevacizumabe fora das indicações terapêuticas constante do registro sanitário se deu ao arrepio do posicionamento e da orientação jurídica sugerida por este Órgão Jurídico.

10. Neste quadro é que exsurge a reclamação constante da NOTA nº 1501/2018/CONJUR-MS/CGU/AGU, como segue:

" Desta feita, paira uma dúvida sobre qual é o real posicionamento da Procuradoria Federal junto à ANVISA, no sentido de considerar o dispositivo em questão ilegal ou de ser possível uma interpretação sistemática que garanta a sua legalidade e aplicação."

11. Diante disto, propõe-se para a resposta à CONJUR-MS que seja aprovado o que se segue:

12. O posicionamento desta Procuradoria Federal, representado tanto pelo Parecer de nº 74/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU quanto pelo Parecer CONS. nº 34/2016/PF-ANVISA/PGF/AGU, é no sentido de que o art. 21, do Decreto de nº 8.077, de 2013, na qualidade de regramento infra-legal, não está apto a criar competência para a ANVISA. Em consequência, a validade e eficácia do mesmo na ordem jurídica só é possível quando compatibilizado com o art. 24, da Lei nº 6.360, de 1976, norma, inclusive, que o citado Decreto regulamenta, e, portanto, que funciona como seu engate lógico e fundamento de validade.

13. Ato contínuo, conforme solicitado pela Nota aqui respondida, que sejam estes autos devolvidos, via SAPIENS, à CONJUR-MS/CGU/AGU.

À consideração superior.

Brasília, 13 de março de 2019.

ANTONIO CESAR SILVA MALLET PROCURADOR FEDERAL

Atenção, a consulta ao processo eletrônico está disponível em <http://sapiens.agu.gov.br> mediante o fornecimento do Número Único de Protocolo (NUP) 25351902767201853 e da chave de acesso c3764846

Documento assinado eletronicamente por ANTONIO CESAR SILVA MALLET, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 235952324 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): ANTONIO CESAR SILVA MALLET. Data e Hora: 13-032019 12:49. Número de Série: 152053153544420086295891439706820683648. Emissor: AC Certisign RFB G5.
